

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 666**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2003 E 15177189 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 3000810**

54 Título: **Derivado de benzimidazol alquilado en N3 como inhibidor de MEK**

30 Prioridad:

13.03.2002 US 364007 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.10.2017

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**WALLACE, ELI M.;
LYSSIKATOS, JOSEPH P.;
HURLEY, BRIAN T. y
MARLOW, ALLISON L.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 635 666 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de benzimidazol alquilado en N3 como inhibidor de MEK.

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a un derivado de (1H-benzimidazol-5-il)-(4-fenil sustituido)-amina en particular que es útil en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer y la inflamación, en mamíferos. (véase la reivindicación 1).

10

Compendio de la Técnica Relacionada

La señalización celular a través de receptores del factor de crecimiento y proteínas quinasas es un importante regulador del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. En el crecimiento normal de las células, los factores de crecimiento, a través de la activación de receptores (es decir, PDGF o EGF y otros), activan las rutas de la quinasa MAP. Una de las rutas de la quinasa MAP más importantes y mejor entendidas involucradas en el crecimiento celular normal e incontrolado es la ruta de la quinasa Ras/Raf. Ras unida a GTP activo da como resultado la activación y la fosforilación indirecta de la quinasa Raf. Raf fosforila a continuación MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). MEK activada fosforila después sólo sus sustratos conocidos, las quinasas MAP, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada se dimeriza y luego se traslada al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., *Cell* 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluyendo pero no limitadas al transporte nuclear, la transducción de la señal, la reparación del ADN, el ensamblaje y la translocación del nucleosoma, y la maduración y la traducción de ARNm (Ahn et al. *Molecular Cell* 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de las células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2, que da como resultado la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis et al., *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139).

En las enfermedades proliferativas, las mutaciones genéticas y/o la expresión en exceso de los receptores del factor de crecimiento, aguas abajo de las proteínas de señalización, o de las proteínas quinasas involucradas en la ruta de la quinasa ERK conducen a la proliferación celular descontrolada y, eventualmente, a la formación de tumores. Por ejemplo, algunos tipos de cáncer contienen mutaciones que dan lugar a la activación continua de esta vía, debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden dar lugar a defectos en la desactivación del complejo Ras unido a GTP activado, dando como resultado de nuevo la activación de la vía de la quinasa MAP. Las formas oncogénicas, mutadas de Ras se encuentran en 50% de los cánceres de colon y >90% de los cánceres de páncreas, así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., *Science* 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones bRaf en más de 60% de melanomas malignos (Davies, H. et al., *Nature* 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de la quinasa MAP constitutivamente activa. Los estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares han mostrado también una ruta de la quinasa MAP constitutiva o activada en exceso en el cáncer de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et al., *Oncogene* 1999, 18, 813-822). Por lo tanto, existe una fuerte correlación entre el cáncer y una ruta de la quinasa MAP activada en exceso como resultado de mutaciones genéticas.

Puesto que la cascada de la quinasa MAP constitutiva o activada en exceso juega un papel fundamental en la proliferación y la diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en enfermedades hiperproliferativas. MEK es un actor clave en esta ruta ya que se encuentra aguas abajo de Ras y Raf. Además, es una diana terapéutica atractiva puesto que los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las quinasas MAP, ERK1 y 2. Se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratón carente de sistema inmunitario, (Sebolt-Leopold et al., *Nature Medicine*, 1999, 5 (7), 810-816; Trachet et al., *AAO 6-10 de Abril, 2002, Poster Núm. 5426*; Teclé, H. *IBC 2ª Conferencia Internacional de Proteína Quinasas*, 9-10 de Septiembre, 2002), bloquean la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de Enero de 2001) e inhiben el crecimiento de las células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., *J Clin Invest* 2001, 108 (6), 851-859).

Se han descrito inhibidores de molécula pequeña de MEK. Han aparecido al menos trece solicitudes de patente en los últimos años: documentos US 5.525.625 presentada el 24 de Enero de 1995; documento WO 98/43960 publicado el 8 de Octubre 1998; documento WO 99/01421 publicado el 14 de Enero de 1999; documento WO 99/01426 publicado el 14 de Enero de 1999; documento WO 00/41505 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/42002 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/42003 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/41994 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/42022 publicado el 20 de Julio de

60

2000; documento WO 00/42029 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/68201 publicado el 16 de Noviembre 2000; documento WO 01/68619 publicado el 20 de Septiembre de 2001; y documento WO 02/06213 publicado el 24 de enero de 2002.

5 **Compendio de la invención**

Esta invención proporciona

- 10 1. Un compuesto seleccionado entre (2-hidroxietoxi)amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre melanoma, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, leucemia mieloide aguda, neoplasias del sistema nervioso central, cáncer de células escamosas, cáncer de células de la vejiga, cáncer de células de la cabeza, cáncer de células del cuello, cáncer de células renales, cáncer de células de riñón, cáncer de células de próstata, cáncer de células esofágicas, cáncer de células testiculares, o cáncer del intestino delgado en un mamífero.
- 15 2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el apartado 2 o el compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 1, en donde dicho compuesto es (2-hidroxietoxi)amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico.
- 25 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el apartado 2 o el compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 1, en donde dicho cáncer se selecciona entre melanoma, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, leucemia mieloide aguda y neoplasias del sistema nervioso central.
- 30 5. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 4, en donde dicho cáncer es melanoma.
- 35 6. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 4, en donde dicho cáncer es cáncer de ovario.
- 40 7. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 4, en donde dicho cáncer es cáncer colorrectal.
- 45 8. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 4, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón.
- 50 9. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 4, en donde dicho cáncer es cáncer de leucemia mieloide aguda.
- 55 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 o 3-10, en donde dicha composición se formula para la administración oral.
- 60 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el apartado 11, en donde dicha composición se formula en forma de un comprimido o cápsula.
12. La composición farmacéutica o compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1-11, en donde se administran a dicho mamífero al día de 0,001 a 100 mg de dicho compuesto por kg de peso corporal de dicho mamífero en forma de una sola dosis o dosis divididas.
13. La composición farmacéutica o compuesto para su uso de acuerdo con el apartado 12, en donde se administran a dicho mamífero al día de 1 a 35 mg de dicho compuesto por kg de peso corporal de dicho mamífero en forma de una sola dosis o dosis divididas.

60 **Descripción detallada de la invención**

El compuesto novedoso incluido en la presente invención se expone más arriba, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Excepto cuando se defina expresamente de otra manera, se emplea la siguiente definición de términos a lo largo de esta memoria descriptiva.

- 5 Mediante "alquilo C₁-C₁₀", "alquilo" y "alquilo inferior" en la presente invención se quieren significar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono, tales como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo, y similares. Los radicales alquilo preferidos son alquilo C₁-C₆. Los radicales alquilo más preferidos son alquilo C₁-C₃.
- 10 Mediante "alquenilo C₂-C₁₀", "alquenilo inferior" y "alquenilo" se quieren significar radicales hidrocarbonados lineales o ramificados con 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace doble, e incluyen etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares. Son más preferidos los radicales alquenilo inferior que tienen 3-5 átomos de carbono.
- 15 Mediante "alquinilo C₂-C₁₀", "alquinilo inferior" y "alquinilo" se quieren significar radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares. Son más preferidos los radicales alquinilo que tienen 3-5 átomos de carbono.
- Mediante el término "halógeno" en la presente invención se quieren significar flúor, bromo, cloro y yodo.
- 20 Mediante "arilo" se quiere significar un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo), o anillos múltiples condensados de los que al menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que está opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, y hidroxilo.
- 25 Mediante "heteroarilo" se quieren significar uno o más sistemas anulares aromáticos de 5, 6 o 7 miembros anulares que incluyen sistemas anulares fusionados (al menos uno de los cuales es aromático), de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Algunos ejemplos de los grupos heteroarilo son piridinilo, imidazol, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilmetilcetona, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los radicales espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente mono-, di-, o trisustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.
- 30
- 35 Según se utiliza en la presente memoria, el término "carbociclo", "carbociclilo", "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃-C₁₀" se refiere a los radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo puede monocíclico, o un sistema policíclico fusionado, y puede estar fusionado a un anillo aromático. Los ejemplos de estos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente memoria no están sustituidos o, según se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con distintos grupos. Por ejemplo, los grupos cicloalquilo puede estar sustituidos opcionalmente con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, monoalquil(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆ o dialquil(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆.
- 40
- 45 Mediante "heterociclo" o "heterociclilo" se quieren significar uno o más sistemas carbocíclicos de 5, 6 o 7 miembros anulares que incluyen sistemas anulares fusionados de 4-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y con la condición de que el anillo del grupo no contenga dos o más átomos de O o S adyacentes. Un sistema fusionado puede ser un heterociclo fusionado a un grupo aromáticos. Los heterociclos preferidos incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotio-piranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-bicyclo[4,1,0]heptanilo, azabicyclo-[2,2,2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizínilo. Los radicales espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos anteriores, puesto que están derivados de los grupos mencionados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N, cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Adicionalmente, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono anulares están sustituidos con radicales oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterocíclicos de la presente memoria no están sustituidos o, según se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles
- 50
- 55
- 60

con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclos pueden estar sustituidos opcionalmente con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, monoalquil(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆ o dialquil(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆.

5 El término "arilalquilo", significa un radical alquilo (como se ha definido antes) sustituido con uno o más radicales arilo (también como se ha definido antes). Los radicales arilalquilo más preferidos son los arilalquilos C₁-C₃. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

10 El término "heteroarilalquilo", significa un radical alquilo (como se ha definido antes) sustituido con un radical heteroarilo (también como se ha definido antes). Los radicales heteroarilalquilo más preferidos son los heteroarilalquilos C₁-C₃ de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen, oxazolimetilo, piridiletilo y similares.

15 El término "heterociclalquilo", significa un radical alquilo (como se ha definido antes) sustituido con un radical heterociclilo (también como se ha definido antes). Los radicales heterociclalquilo más preferidos son los heterociclalquilos C₁-C₃ de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranimetilo.

20 El término "cicloalquilalquilo" significa un radical alquilo (como se ha definido antes) sustituido con un radical cicloalquilo (también definido antes). Los radicales heterociclilo más preferidos son los cicloalquilalquilos C₁-C₃ de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

El término "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "Bu" significa butilo y "Ac" significa acetilo.

25 La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, incluye las sales de los grupos ácidos y alcalinos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención, que son alcalinos en la naturaleza son capaces de formar una gran variedad de sales con diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos alcalinos de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, las sales que

30 contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato),

35 palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, salicilato, poligalacturonato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclorato, tosilato, trietyoduro, y valerato. Puesto que un único compuesto de la presente invención puede incluir más de un radical ácido o alcalino, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un solo compuesto.

40 En el caso de un radical ácido en un compuesto de la presente invención, se puede formar una sal mediante tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto alcalino, particularmente una base inorgánica. Las sales inorgánicas preferidas son las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletilbencilamina, dibencil-etilendiamina, y sales similares. Otras sales de radicales ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, además de las sales formadas con aminoácidos alcalinos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Una sal especialmente preferida es una sal de sodio o de potasio de un compuesto de la presente invención.

50 Con respecto los radicales alcalinos, se forma una sal mediante tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto ácido, en particular, un ácido inorgánico. Las sales inorgánicas preferidas de este tipo pueden incluir, por ejemplo, las sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o similares. Las sales orgánicas preferidas de este tipo, pueden incluir, por ejemplo, sales formadas con ácido fórmico, acético, succínico, cítrico, láctico, málico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, múcico, D-glutámico, D-canfórico, glutárico,

55 glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, sórbico, púrico, benzoico, cinámico y ácidos orgánicos similares. Una sal especialmente preferida de este tipo es una sal hidrocloreto o sulfato de un compuesto de la presente invención.

60 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto al compuesto de la presente invención, la invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, o

sus mezclas. Los compuestos de la presente invención también pueden existir como tautómeros. Esta invención se refiere a la utilización de todos estos tautómeros y sus mezclas.

La invención sujeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los referidos en la presente invención, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, como H², H³, C¹³, C¹⁴, N¹⁵, O¹⁸, O¹⁷, P³¹, P³², S³⁵, F¹⁸, y Cl³⁶, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como H³ y C¹⁴, son útiles en análisis de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos trititados, es decir, H³ y carbono-14, es decir, C¹⁴, son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, H², puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación y, por tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. El complejo marcado isotópicamente de la presente invención y su profármacos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos de descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y las Preparaciones siguientes, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la reivindicación 1 y realizaciones para su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos, o crecimiento celular anómalo, mediante la administración del compuesto de la presente invención.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales, o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer tal como el cáncer de pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorrectal, esofágico testicular, melanoma o tiroides.

Los pacientes que pueden tratarse con el compuesto de la presente invención, o las sales, e hidratos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de la presente invención son, por ejemplo, los pacientes que han sido diagnosticados de cáncer de pulmón, cáncer de hueso, LMMC, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, testículos, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides y glándulas adrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), o neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas del tallo cerebral o adenomas pituitarios).

Los agentes anti-angiogénesis, tales como los inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de la matriz), los inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de la matriz), los inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), se pueden utilizar junto con el compuesto de la presente invención y la composición farmacéutica descrita en la presente memoria. Los ejemplos de los inhibidores de la COX II útiles incluyen CELEBREX[®] (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de los inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea Núm. 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea Núm. 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la Publicación de Patente Europea 606046 (publicada el 13 de julio de 1994), la Publicación de Patente Europea 931788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT Núm. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea Núm. 99302232.1

5 (presentada el 25 de marzo de 1999), la Solicitud de Patente Británica Núm. 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la solicitud provisional de los Estados Unidos Núm. 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y la Publicación de Patente Europea de 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos, son los que inhiben selectivamente la MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

10 Algunos ejemplos específicos de los inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

Los términos "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferativo" se utilizan indistintamente en esta solicitud.

15 "Crecimiento celular anómalo", según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por la expresión de una tirosina quinasa mutada o la expresión en exceso de una tirosina quinasa receptora, (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de las tirosina quinasas; (3) todos los tumores que proliferan por tirosinas quinasas receptoras, (4) todos los tumores que proliferan por la activación aberrante de las serina/treonina quinasas, y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de las serina/treonina quinasas.

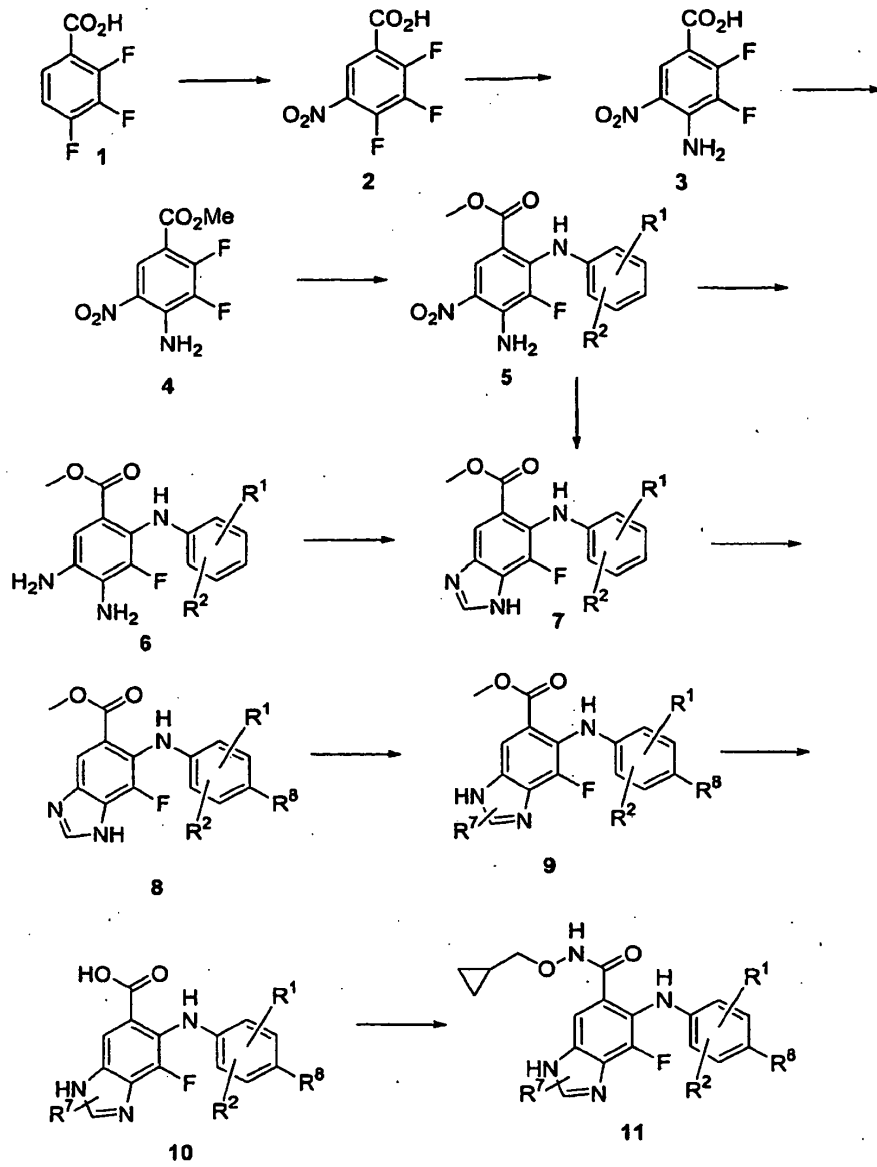
25 El término "tratamiento", según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, significa la inversión, el alivio, la inhibición del progreso, o la prevención del trastorno o afección a los que se aplica dicho término, o uno o más síntomas del trastorno o afección. El término "tratamiento", según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como se ha definido "tratamiento"

30 inmediatamente antes.

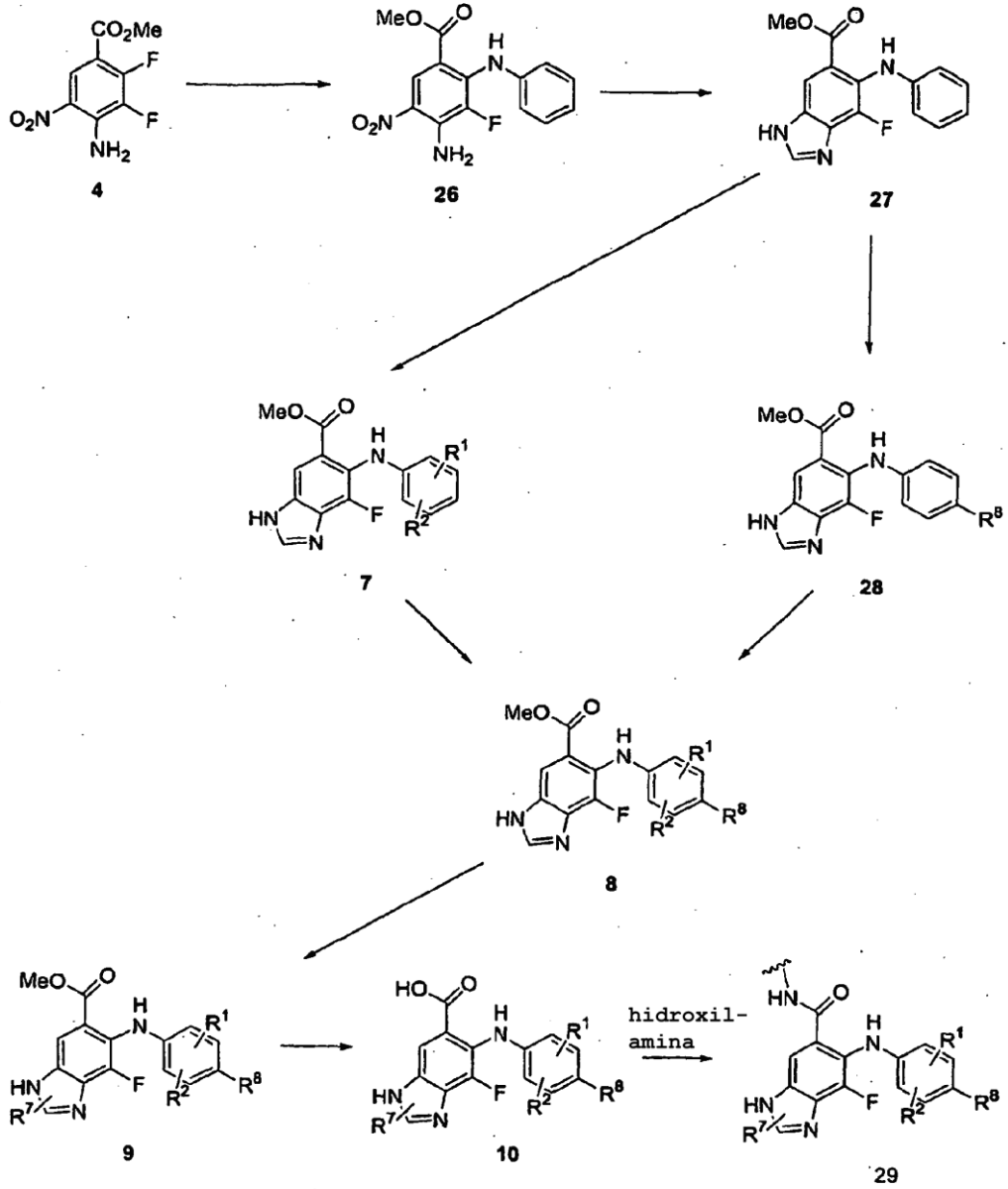
Los ejemplos presentados a continuación son ilustrativos. El Ejemplo 10 es el compuesto de la invención.

35 Una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención se muestra en los Esquemas 1-4.

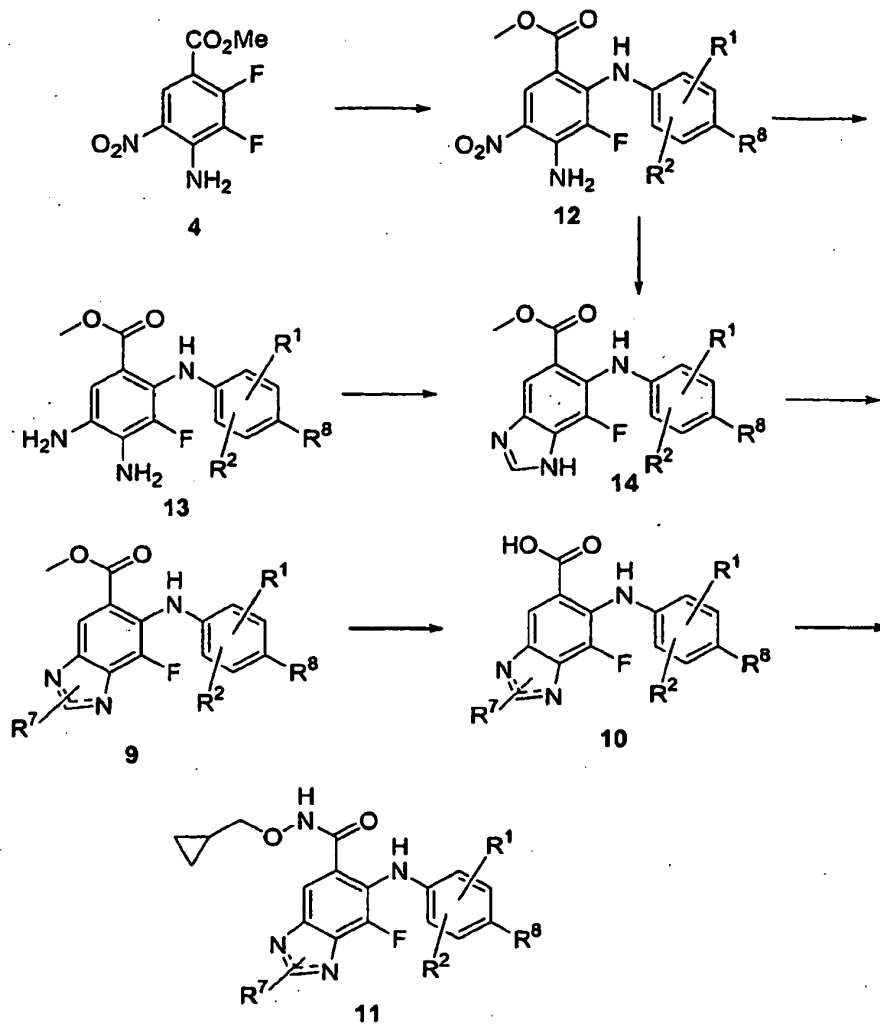
Esquema 1



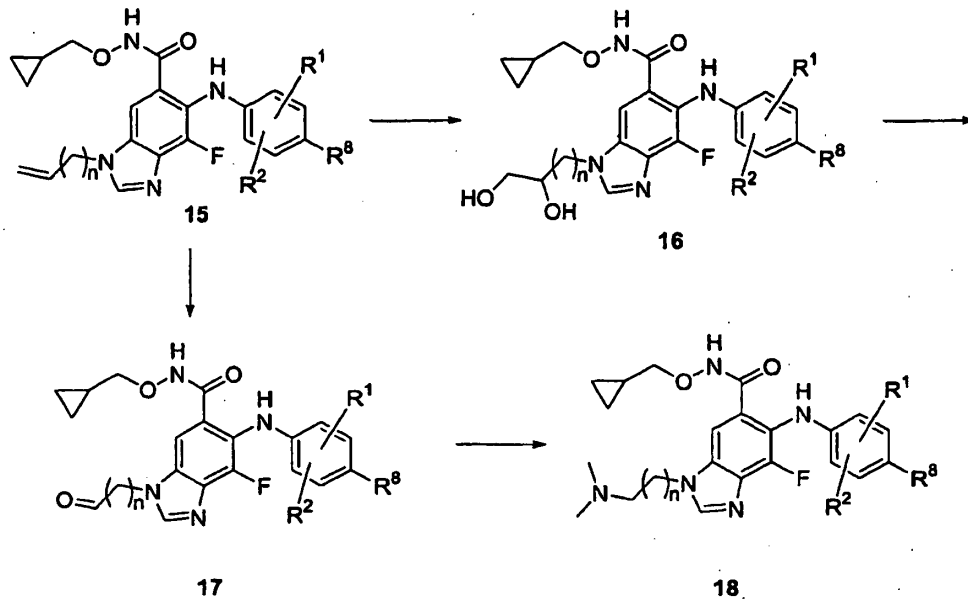
Esquema 1a



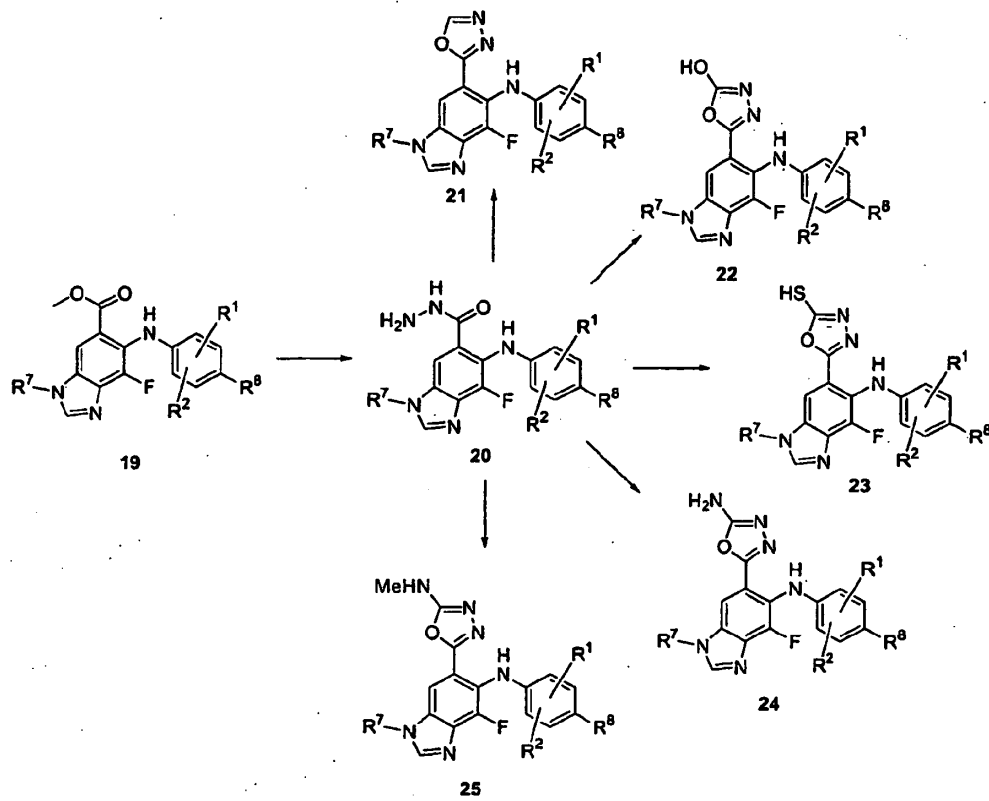
Esquema 2



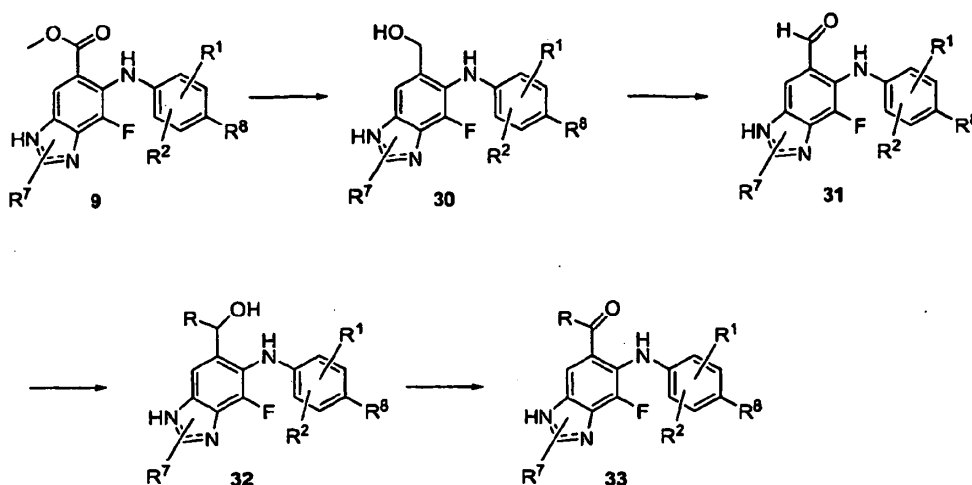
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



Una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención se muestra en los Esquemas 1-4.

- 5 El Esquema 1 ilustra la síntesis de compuestos de la presente invención. En la etapa 1, el ácido es nitrado utilizando condiciones normalizadas preferiblemente ácido nítrico humeante en H_2SO_4 . En la etapa 2, la anilina se prepara mediante desplazamiento del fluoruro con NH_4OH , a temperatura ambiente en agua, seguido de acidulación cuidadosa con ácido mineral concentrado a un pH cercano a 0. En la etapa 3, el éster se prepara mediante los métodos convencionales, incluyendo pero no limitados a esterificación de Fisher ($MeOH, H_2SO_4$), y reacción con $TMSCHN_2$ en disolventes orgánicos adecuados como $PhMe/MeOH$ o $THF/MeOH$. En la etapa 4, el derivado de dianilino se prepara calentando (60 a $200^\circ C$), el éster con un exceso de la anilina apropiada pura o un disolvente orgánico como xilenos. Por ejemplo, cuando $R^1 = Me$ y $R^2 = H$ el método preferido consiste en agitar el éster con 10 equivalentes de anilina en xileno a reflujo hasta completar la reacción. En la etapa 5, el nitroareno se reduce para producir la diamina mediante condiciones de reducción convencionales, incluyendo pero no limitadas a H_2 , y Pd/C o $Pd(OH)_2/C$ o níquel Raney en disolventes orgánicos tales como $EtOH$ o THF , Fe en $AcOH$, Zn en $AcOH$ o Zn, NH_4Cl (ac) en $MeOH$. En la etapa 6, la diamina se cicla calentando con ácido fórmico puro o acetato de formamidina en un disolvente adecuado como $EtOH$. Alternativamente, cuando R^1 o R^2 no es igual a H halo el nitroareno se puede convertir directamente en el benzimidazol en la etapa 7 calentando en ácido fórmico con $Pd(OH)_2/C$ u otra fuente de paladio como Pd/C . En la etapa 8, se puede incorporar un haluro mediante métodos convencionales, incluyendo pero no limitados a NBS o NCS y $pTsOH$ en co-disolventes orgánicos como el THF y el metanol. En la etapa 9, el benzimidazol es alquilado para proporcionar una mezcla a partes casi iguales, de los productos $N1$ y $N3$, que pueden separarse mediante técnicas convencionales, incluyendo, por ejemplo, cromatografía y trituración. La alquilación se lleva a cabo mediante el uso de un agente alquilante como un haluro de alquilo y una base como NaH , o K_2CO_3 en un disolvente orgánico apropiado como DMF o THF a temperaturas que oscilan de 0 a $80^\circ C$. R^7 se puede modificar adicionalmente mediante diversos métodos sintéticos conocidos en la técnica, como se ilustra a continuación. En la etapa 10, el éster es hidrolizado mediante métodos de saponificación convencionales. El ácido se convierte después en el hidroxamato deseado en la etapa 11 de los procedimientos de acoplamiento convencionales, incluyendo pero no limitados a $EDCI$, $HOBt$ o $PyBOP$ y la hidroxilamina adecuada en disolventes orgánicos adecuados como DMF , THF o cloruro de metileno.

El Esquema 2 ilustra un ejemplo en el que el sustituyente R^8 está en la anilina antes del procedimiento de acoplamiento con el nitroéster. La descripción de la reacción es exactamente igual que para el Esquema 1, excepto que no hay necesidad de incorporar R^8 ya que está presente en la anilina desde el principio.

- 35 En el Esquema 3, se ilustra la preparación de derivados de $N3$ alquilaminobenzimidazol. En la etapa 1, el alqueno terminal del hidroxamato de benzimidazol alquilado en $N3$ es dihidroxilado utilizando un oxidante adecuado como OsO_4 en un disolvente adecuado o $KMnO_4$ o $I_2, AgOAc, AcOH, agua$. El diol es oxidado después en la etapa 2 con $NaIO_4$ o $Pb(OAc)_4$ en la mezcla bifásica adecuada para proporcionar el aldehído. Alternativamente (etapa 3), el alqueno se puede convertir directamente en el aldehído mediante métodos normalizados, incluyendo pero no limitados a ozono/ Me_2S , $NaIO_4/OsO_4$ o $KMnO_4$. En la etapa 4, la amina se prepara mediante aminación reductiva utilizando métodos convencionales, tales como $Na(CN)BH_3, Na(OAC)_3BH, NMe_4BH(OAC)_3$ con o sin $AcOH$ en un

disolvente adecuado como el cloruro de metileno, acetonitrilo o THF. La aminación mediante reducción preferible consiste en tratar el aldehído con aminas, $\text{Me}_4\text{BNH}(\text{OAC})_3$ y ácido acético en MeCN a temperatura ambiente.

El Esquema 4 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención donde W es heterocíclico. En la etapa 1, el éster metílico se convierte en la hidrazida agitando con hidrazina en un disolvente adecuado como EtOH a temperaturas de 50 a 100°C. El derivado heterocíclico deseado se prepara después mediante ciclación con el reactivo apropiado. Para el oxadiazol 21 la hidrazida se trata con un ortoformiato como ortoformiato de trietilo, y un catalizador ácido como pTsOH en un disolvente orgánico apropiado como EtOH a temperaturas elevadas (50 - 100°C). Para el hidroxioxadiazol 22 la hidrazida se puede ciclar con fosgeno o un equivalente de fosgeno como trifosgeno o carbonildiimidazol en tolueno en un disolvente orgánico adecuado a temperaturas que oscilan de 50 a 120°C. El mercapto-oxadiazol 23 se puede preparar mediante reacción con disulfuro de carbono, y una base como KOH en un disolvente orgánico apropiado como EtOH a temperaturas elevadas (50 - 100°C). El aminooxadiazol 24 se puede elaborar mediante la reacción con BrCN y una base, como NaHCOR³, en un sistema disolvente bifásico adecuado como dioxano y agua a temperatura ambiente. Por último, el aminooxadiazol sustituido 25 se puede preparar haciendo reaccionar primero la hidrazida con el isotiocianato apropiado en un disolvente orgánico apropiado como DMF o THF a temperaturas que oscilan de 25 a 100°C. El intermedio se puede aislar o se puede ciclar directamente mediante tratamiento de EDCI o carbodiimida en un disolvente orgánico adecuado, como THF o DMF a temperaturas que oscilan de la temperatura ambiente a 80°C.

En el Esquema 5, se ilustra la preparación de derivados de cetobenzimidazol. En la etapa 1, el éster metílico se convierte en el alcohol bencílico mediante métodos reductivos convencionales, preferiblemente LAH en THF a 0°C o NaBH_4 en EtOH:THF a temperatura ambiente. La oxidación del aldehído se puede completar en la etapa 2 utilizando MnO_2 en acetona:THF a 50°C. En la etapa 3, se pueden añadir reactivos organometálicos, tales como reactivos de organolitio y reactivos de Grignard, al aldehído en THF a baja temperatura (por ejemplo, -78°C) para obtener el alcohol bencílico sustituido. Los cetoderivados se pueden preparar en la etapa 4 mediante oxidación del alcohol bencílico en condiciones normalizadas, como oxidación de Swern o Dess-Martin.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante los métodos ya conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, la hidrolizando) los diastereómeros individuales correspondientes en los enantiómeros puros. Todos estos isómeros, incluyendo las mezclas diastereoméricas y los enantiómeros puros son considerados como parte de la invención.

La actividad de los compuestos que se deben someter a ensayo puede ser determinada por el procedimiento siguiente. MEK1 (2-393) constitutivamente activa con una etiqueta de 6-His N-terminal, se expresa en E. coli y la proteína se purifica mediante métodos convencionales (Ahn et al., Science 1994, 265, 966-970). La actividad de MEK1 se evalúa midiendo la incorporación de γ -fosfato-³³P a partir de γ -³³P-ATP en ERK2 con una etiqueta de His N-terminal, que se expresa en E. coli y se purifica mediante métodos convencionales, en presencia de MEK1. El ensayo se lleva a cabo en un placa de 96 pocillos de polipropileno. La mezcla de incubación (100 μL) se compone de Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl_2 10 mM, β -glicerofosfato 5 mM, ortovanadato-Na 100 μM , DTT 5 mM, MEK1 5 nM, y ERK2 1 μM . Los inhibidores se suspenden en DMSO, y todas las reacciones, incluidos los controles se realizan a una concentración final de DMSO al 1%. Las reacciones se inician mediante la adición de ATP 10 μM (con 0,5 μCi γ -³³P-ATP/pocillo) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade un volumen igual de TCA al 25% para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se atrapan en placas de filtro de fibra de vidrio B, y el exceso de ATP marcado se elimina mediante lavado con una Cosechadora Tomtec MACH III. Las placas se dejan secando al aire antes de añadir 30 μL /pocillo de Packard Microscint 20, y las placas se cuentan con un TopCount Packard. En este ensayo, los compuestos de la invención mostraron una CI_{50} menor que 50 micromolar.

Los compuestos siguientes ilustran los compuestos con esa actividad.

Compuesto Núm.
8N
11b
11c
11p

Compuesto Núm.
18i
29c
29i
29s
29t
29bb
29III
29mmm

5 La administración de los compuestos de la presente invención (en adelante el "compuesto o compuestos activos") podrá realizarse mediante cualquier método que permita la liberación de los compuestos en el sitio de acción. Estos métodos incluyen las rutas orales, las rutas intraduodenales, la inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), la administración tópica y rectal.

10 La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescriba. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día en dosis individuales o divididas. Para una persona de 70 kg de peso, esto equivaldría de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden utilizar dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis más grandes se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

20 El compuesto activo puede aplicarse como terapia única o puede incluir una o más sustancias anti-tumorales, por ejemplo las seleccionadas, por ejemplo, entre inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida, antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea Núm. 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L- glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y anti-hormonas, por ejemplo, antiestrógenos, tales como Nolvadex® (tamoxifeno) o, por ejemplo anti-andrógenos, tales como Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto se podrá lograr a través de la administración simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento.

30 La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones para la inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica en forma de una pomada o crema o para la administración rectal en forma de supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de las dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes, portadores, coadyuvantes medicinales o farmacéuticos, etc.

40 Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones de los compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden ser tamponadas adecuadamente, si se desea.

45 Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diferentes disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diferentes excipientes, tales como el ácido cítrico junto con diferentes disgregantes tales como almidón, ácido algínico y algunos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco a menudo son útiles con el fin de formar comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o

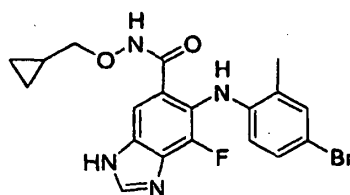
galactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral del compuesto activo se pueden combinar con diferentes agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes suspensores, junto con diluyentes, como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o sus combinaciones.

Se conocen métodos para preparar diferentes composiciones farmacéuticas con cantidades específicas de compuesto, o resultarán evidentes, para los expertos en la técnica. Para sus ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª edición (1975).

Los ejemplos representativos se exponen más abajo.

Ejemplos

Ejemplo 1



Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11 bis)

Etapa A: Ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 litros se carga con 125 ml de H₂SO₄. Se añade ácido nítrico humeante (8,4 ml, 199 mmoles) y la mezcla se agita suavemente. Se añade el ácido 2,3,4-trifluorobenzoico 1 (25 g, 142 mmoles) en porciones de 5 g a lo largo de 90 minutos. La solución de color amarillo parduzco oscuro se agita durante 60 min tiempo al cual se completa la reacción. La mezcla de reacción se vierte en 1 litro de una mezcla de hielo:agua y se extrae con éter dietílico (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se suspende en hexanos y agita durante 30 min tiempo después del cual se filtra para proporcionar 29 g (92%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillento: MS APCI (-) *m/z* 220 (M-1) detectado.

Etapa B: Ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3

Una solución de hidróxido de amonio (~30% en agua) (35 ml, 271 mmoles) se añade a una solución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2 (15 g, 67,8 mmoles) en 30 ml agua a 0°C agitando. Una vez completada la adición de hidróxido de amonio la mezcla de reacción se templada a temperatura ambiente agitando. Al cabo de 2,5 h, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de mezcla de reacción es casi 0, la mezcla de reacción se diluye con agua (30 ml) y se extrae con éter dimetílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar 14 g (95%) del producto deseado puro: MS APCI (-) *m/z* 217 (M-1) detectado.

Etapa C: Éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4

Una solución 2 M de TMS-diazometano en hexanos (6,88 ml, 13,75 mmoles) se añade a una suspensión del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3 (2,00 g, 9,17 mmoles) en 25 ml de THF:MeOH 4:1 a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se templada a temperatura ambiente. Al cabo de 0,5 h, el TMS- diazometano en exceso se destruye mediante la adición cuidadosa de ácido acético. La reacción se concentra después a presión reducida y se seca a vacío para proporcionar 1,95 g (92%) del producto deseado puro: MS APCI (-) *m/z* 231 (M-1) detectado.

Etapa D: Éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico 5a

El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (12,0 g, 51,7 mmoles) se suspende en xilenos (60 ml) y se añade *orto*-toluidina se añade (55,2 ml, 517 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo agitando en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 36 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con

éter dietílico y se lava con solución acuosa de HCl al 10%. Los lavados acuosos se extraen con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra a través de gel de sílice en un embudo sinterizado, enjuagando con cloruro de metileno. Se recuperan tres fracciones. La primera (2 litros) es casi pura mediante HPLC. Las fracciones segunda (1 litro) y tercera (1 litro) son sólo parcialmente puras. La fracción primera se concentra a presión reducida y se tritura con éter dietílico para proporcionar 11,2 g (68%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo brillante: MS APCI (-) m/z 318 (M-1) detectado.

Etapa E: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-*o*-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico 7a

El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-*o*-tolilamino-benzoico **5a** (1,57 g, 4,92 mmoles), ácido fórmico (25 ml, 26,5 mmoles) y Pd(OH)₂/C al 20% (1,57 g, 2,95 mmoles) en 25 ml EtOH se calientan agitando a 95°C. Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden 0,5 g de Pd(OH)₂/C al 20% y 10 ml de ácido fórmico. La mezcla de reacción se calienta a 95°C agitando. Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite enjuagando con EtOH. El producto filtrado se concentra a presión reducida hasta que el producto deseado precipita. El producto deseado se recoge mediante filtración. El producto filtrado se concentra de nuevo hasta que precipita más producto deseado. El producto se recoge mediante filtración. Se repitió la concentración en EtOH, el producto se filtró varias veces. Se recuperaron 1,09 g (74%) del producto puro deseado: MS APCI (+) m/z 300 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 298 (M-1) detectado.

Etapa F: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 8a

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-*o*-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico **7a** (2,00 g, 6,68 mmoles) se suspende en una mezcla 1:1 de THF:MeOH (60 ml) y se enfría a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade una solución de NBS (1,20 g, 6,75 mmoles) en THF/MeOH 1:1 (5 ml) seguido de una solución en MeOH (5 ml) de TsOH·H₂O (1,9 g, 10,0 mmoles). Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se templata a 0°C y después al cabo de 1 h se templata a rt. Al cabo de 16 h, se añade más NBS (0,12 g, 0,67 mmoles) y la mezcla de reacción se deja agitando durante 3 h. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución de Na₂S₂O₄ al 10%. Al cabo de 30 min, la mezcla de reacción se diluye con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con cloruro de metileno para proporcionar 2,00 g (79%) del producto deseado puro: MS APCI (+) m/z 380, 378 (patrón M+1 Br) detectado.

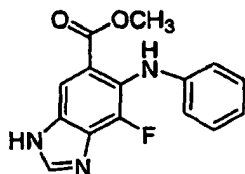
Etapa G: Ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 10a

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico **8a** (63 mg, 0,167 mmoles) se suspende en MeOH (1,5 ml) y se añade NaOH al 20% (400 µl). Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade gota a gota una solución de HCl 1 N hasta que el pH es de 2 a 3, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para proporcionar 58 mg (95%) del producto deseado: MS APCI (+) m/z 366, 364 (patrón M+1, Br) detectado; MS APCI (-) m/z 364, 362 (patrón M-1, Br) detectado.

Etapa H: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 11a

El ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico **10a** (48 mg, 0,132 mmoles) se disuelve en THF:cloruro de metileno 1:1 (1 ml) y se añade base de Hunig (0,23 µl, 1,32 mmoles) seguido de PyBOP (82 mg, 0,158 mmoles). Al cabo de unos pocos minutos, se añade hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina (20 mg, 0,158 mmoles) (WO 0042022). Después de completar la reacción, la mezcla se reparte entre cloruro de metileno y una solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Después de purificar mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 20:1), se aíslan 25 mg (45%) del producto deseado puro: MS ESI (+) m/z 435, 433 (patrón M+1, Br) detectado; MS ESI (-) m/z 433, 431 (patrón M-1, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,70 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,13 (m, 2H); RMN F¹⁹ (376 MHz, CDCl₃) -134,05 (s).

Ejemplo 2

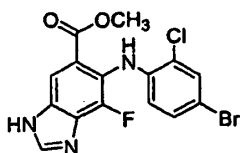
**Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico (27a)**5 **Etapa A: Éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 26a**

El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (23,48 g, 101,1 mmoles), el producto del Ejemplo 1, Etapa C, se suspende en xilenos (125 mL) y se añade anilina (92 mL, 1011 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 125°C durante 16 horas en N₂. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los sólidos precipitan de la solución. Los sólidos se recogen mediante filtración y se lavan con xilenos y después éter dietílico. Se recuperan 22,22 g (72,78 mmoles) de sólido que es producto deseado puro. El producto filtrado se concentra a presión reducida, se vuelve a disolver en cloruro de metileno y se hace pasar a través de un taco de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se concentran a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se tritura con éter dietílico para proporcionar 5,47 g (17,91 mmoles) de un sólido de color amarillo que es el producto deseado puro. El rendimiento del producto combinado es 27,69 g (90%). MS APCI (-) *m/z* 304 (M-1) detectado.

Etapa B: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 27a

20 El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a** (16,70 g, 54,71 mmoles), ácido fórmico (250 mL, 6,63 mol) y Pd(OH)₂/C al 20% (9,00 g, 16,91 mmoles) en etanol (250 mL) se agitan a 40°C durante dos horas en N₂ y después a 95°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite enjuagando con acetato de etilo. El producto filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se tritura con éter dietílico para proporcionar 13,47 g (86%) del producto deseado en forma de un sólido de color tostado. MS APCI (+) *m/z* 286 (M+1) detectado; MS APCI (-) *m/z* 284 (M-1) detectado.

Ejemplo 3

30 **Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8b)****Etapa A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 28a**

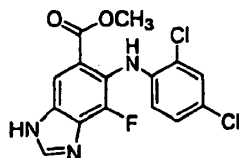
35 El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 27a (4,99 g, 17,51 mmoles) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (275 mL). Se añade *N*-bromosuccinimida (3,15 g, 17,70 mmoles) en forma de un sólido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en N₂. Al cabo de 30 min, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución acuosa saturada de bisulfito sódico. La mezcla de reacción se vierte después en un embudo separador, se diluye con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con agua, una vez con salmuera y después se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para producir 6,38 g (100%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color tostado. MS ESI (+) *m/z* 364, 366 (patrón M+Br) detectado.

Etapa B: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b

45 El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **28a** (6,38 g, 17,51 mmoles) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (275 mL). Se añade *N*-clorosuccinimida (2,36 g, 17,70 mmoles) en forma de un

sólido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en N₂ hasta que se completa la reacción (5-6 días). La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución acuosa saturada de bisulfito sódico para proporcionar una suspensión. Los sólidos resultantes se recogen mediante filtración, se lavan con agua y éter dietílico y se secan a presión reducida para producir 6,07 g (87%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color beige. MS ESI (+) *m/z* 398, 400 (patrón M+Br) detectado.

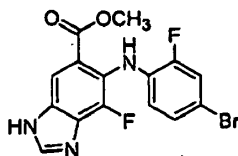
Ejemplo 4



Éster metílico de ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8c)

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 27a (1,00 g, 3,51 mmoles) se suspende en tetrahidrofurano/metanol 1:1 (20 mL) y se enfría a -78°C en N₂. Se añade TsOH·H₂O (3,00 g, 10,50 mmoles) seguido de N-clorosuccinimida (0,95 g, 7,08 mmoles). Al cabo de 10 minutos, la mezcla de reacción se templata a 0°C para proporcionar una solución y 30 min después se templata a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 16 horas, se completa la reacción. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución acuosa saturada de bisulfito sódico y se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El residuo sólido resultante se tritura con cloruro de metileno para producir un sólido de color blanco que se recoge mediante filtración para proporcionar 1,05 g (85%) del producto deseado puro. MS ESI (+) *m/z* 355, 357 (patrón M+Cl) detectado.

Ejemplo 5



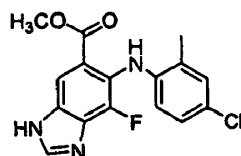
Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8d)

Etapa A: Éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico 5b

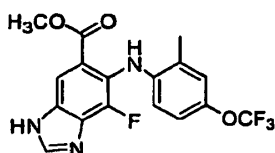
El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (1,50 g, 6,46 mmoles) se suspende en xilenos (7,5 mL) y se añade 2-fluoro-fenilamina (6,24 mL, 64,6 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 140°C en N₂. Después de agitar durante 6 días, se completa la reacción. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con cloruro de metileno y se filtra a través de un tacho de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno (1L) para proporcionar un producto filtrado de color naranja. El producto filtrado se concentra hasta sequedad y después se tritura con éter dietílico para producir un sólido de color amarillo brillante. Se repite la trituración. El sólido de color amarillo se recoge para producir 1,08 g (52%) del producto deseado puro. MS APCI (-) *m/z* 322 (M-1) detectado.

Etapa B: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8d

El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico 5b se convierte mediante los procedimientos de reducción/ciclación y bromación ya descritos para producir el producto deseado. MS ESI (+) *m/z* 382, 384 (patrón M+, Br) detectado.

Ejemplo 6**Éster metílico de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8e)**

- 5 El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-*o*-tolilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **7a** se convierte mediante el procedimiento ya descrito para la bromación, excepto que se utiliza *N*-clorosuccinimida en lugar de *N*-bromosuccinimida, para producir el producto deseado. MS ESI (+) *m/z* 334, 336 (patrón M+, Cl) detectado.

Ejemplo 7

10 **Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8f)**

Etapas A. Éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitro-benzoico 12a

- 15 El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (0,50 g, 2,15 mmoles) se suspende en xilenos (3 mL) y se añade 2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamina (1,00 g, 5,23 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 140°C en N₂. Después de agitar durante 7 días, la reacción es una mezcla de sustancia de partida y producto. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador y se añaden éter dietílico y HCl acuoso al 10% y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con tres porciones de éter dietílico. Las capas de éter dietílico combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. El residuo se vuelve a disolver en cloruro de metileno y se hace pasar a través de un taco de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. El producto filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo brillante. El sólido se lava con éter dietílico y el producto filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica adicionalmente mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno al 100%) para producir 0,39 g (45%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo. MS APCI (-) *m/z* 402 (M-1) detectado.
- 20
- 25

Etapas B. Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8f

- 30 El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitro-benzoico **12a** se convierte mediante el procedimiento de reducción/ciclación ya descrito para producir el producto deseado. MS APCI (+) *m/z* 384 (M+1) detectado; MS APCI (-) *m/z* 382 (M-1) detectado.

Ejemplo 8**Preparación de las Hidroxilaminas**

- Las hidroxilaminas útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden preparar como sigue

40 **(i) O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina**

Etapas A: 2-(2-Metoxi-etoxi)-isoindolo-1,3-diona

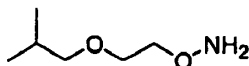
- 45 Se añade DEAD (10 mL, 63 mmoles) a una mezcla de 2-metoxietanol (5,0 mL, 63 mmoles), PPh₃ (17 g, 63 mmoles), y N-hidroxifalimida (10 g, 62 mmoles) en THF (170 mL). La solución de color naranja resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y los sólidos se filtran lavando con CHCl₃. El producto filtrado se concentra de nuevo, y los sólidos se filtran lavando con CHCl₃. Este procedimiento se repite

hasta que no se forma precipitado. Los sólidos de color amarillento finales se recrystalizan en EtOH para proporcionar el producto deseado (7,7 g, 55 %).

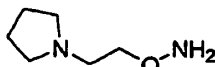
Etapa B: O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina

- 5 A una solución de 2-(2-metoxi-etoxi)-isoindolo-1,3-diona (7,7 g, 35 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 mL) a temperatura ambiente se le añade metilhidrazina (2,0 mL, 36 mmoles). La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos de color blanco se separan mediante filtración. El disolvente se separa cuidadosamente mediante destilación a presión reducida, después el producto concentrado se destila a vacío (20 mmHg, 57-58°C) para proporcionar el producto deseado (2,2 g, 68%).

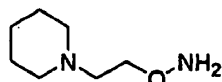
- 10 (ii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se ha descrito antes utilizando los alcoholes apropiados. Los intermedios de isoindolo-1,3-diona se purifican mediante cromatografía instantánea.



La O-(2-isobutoxi-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



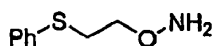
- 15 La O-(2-pirrolidin-1-il-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



La O-(2-piperidin-1-il-etil)-hidroxilamina se purifica mediante destilación en Kugelrohr (temperatura de la cámara 140°C, 1 mmHg).



- 20 La O-(2-metilsulfanil-etil)-hidroxilamina se purifica mediante destilación a vacío (76-78°C, 20 mmHg).

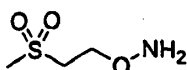


La O-(2-fenilsulfanil-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.

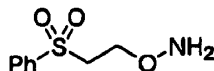


- 25 La O-(3-metilsulfanil-propil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.

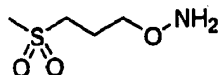
(iii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir de la isoindolo-1,3-diona apropiada mediante oxidación utilizando Oxone (Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287), y desprotegiendo después como se ha descrito antes.



La O-(2-metanosulfonil-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



- 30 La O-(2-bencenosulfonil-etil)-hidroxilamina se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 1% en CH₂Cl₂).

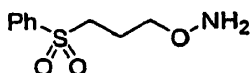


La O-(3-metanosulfonil-propil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



- 35 La O-(3-fenilsulfanil-propil)-hidroxilamina se prepara a partir de PhSCH₂CH₂CH₂Br y N-hidroxifalimida mediante el procedimiento de la patente WO 0018790 y después se desprotege mediante el procedimiento descrito antes y se utiliza directamente sin purificación.

(iv)



La **O-(3-benzenosulfonil-propil)-hidroxilamina** se prepara a partir de la isoindolo-1,3-diona anterior a través de su oxidación con Oxone seguido de desprotección como se ha descrito antes y se purifica mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 2% en CH₂Cl₂).

5

(v) Dihidrocloruro de O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina

Etapa A: Hidrobromuro de O-(2-bromo-etil)-hidroxilamina

10 La 2-(2-bromo-etoxi)-isoindolo-1,3-diona se prepara a partir de 1,2-dibromoetano y N-hidroxifitalimida como se describe en el documento WO 0018790, y después se somete al procedimiento de J. Org. Chem. 1963, 28, 1604 para producir el producto deseado.

Etapa B: Éster terc-butílico de ácido (2-bromo-etoxi)-carbámico

15

A una solución de hidrobromuro de O-(2-bromo-etil)-hidroxilamina (100 mg, 0,45 mmoles) y dicarbonato de t-butilo (110 mg, 0,49 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 mL) a temperatura ambiente se le añade Et₃N (0,08 mL, 0,56 mmoles). La suspensión resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con HCl ac. 1 N y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra, y se purifica mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂ al 100%) para proporcionar el producto deseado (81 mg, 75%).

20

Etapa C: Éster terc-butílico de ácido (2-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico

25 A una solución de éster terc-butílico de ácido (2-bromo-etoxi)-carbámico (252 mg, 1,05 mmoles) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se le añade morfolina (0,14 mL, 1,6 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 7h a 50°C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 2% en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (118 mg, 46%): MS APCI (+) *m/z* 247 detectado.

25

30 *Etapa D: Dihidrocloruro de O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina*

A una solución de éster t-butílico de ácido (2-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico (118 mg, 0,48 mmoles) en MeOH (1 mL) se le añade una solución en dioxano 4 M de HCl (2,4 mL, 9,60 mmoles) a temperatura ambiente. La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la adición de HCl adicional (2,4 mL) seguido de agitación durante 4 h, la mezcla de reacción se concentra a vacío para proporcionar un sólido de color amarillo (82 mg, 78%).

35

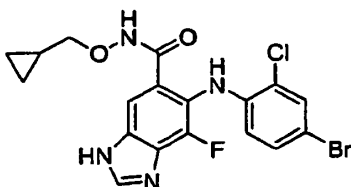
(vi) Los intermedios de isoindolo-1,3-diona de las hidroxilaminas siguientes se preparan a partir del haluro de alquilo apropiado y N-hidroxifitalimida mediante el procedimiento descrito en J. Heterocyclic Chem. 2000, 37, 827-830. Las isoindolo-1,3-dionas se desprotegen mediante el procedimiento descrito antes: O-but-3-enil-hidroxilamina; O-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-hidroxilamina; O-(3-metoxi-propil)-hidroxilamina; y O-(3-benciloxi-propil)-hidroxilamina.

40

(vii) Las hidroxilaminas siguientes se preparan como se describe en el documento WO 0206213: O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina; 2-aminooxi-2-metil-propan-1-ol; 1-aminooxi-2-metil-propan-2-ol; 3-aminooxi-propan-1-ol; y éster terc-butílico de ácido (2-aminooxi-etil)-metil-carbámico.

45

Ejemplo 9



50 **Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11b)**

Etapa A: Éster metílico de ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico 5b

5 El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (2,00 g, 8,62 mmoles) se suspende en xilenos (15 ml) y se añade 2-cloroanilina (9,06 ml, 86,15 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 140°C en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 6 días, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lava con agua, una solución de HCl al 10% y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. El producto bruto se tritura con éter dietílico, dos veces, para proporcionar 0,35 g (12%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color parduzco.

Etapa B: Éster metílico de ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico 6a

15 El éster metílico de ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico **5b** (0,30 g, 0,88 mmoles) se suspende en AcOH (5 ml) y se añade polvo de cinc (0,29 g, 4,42 mmoles) se añade. Al cabo de 15 minutos, se completa la reacción. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de Celite. El producto filtrado se lava con agua, NaHCO₃ saturado, K₂CO₃ al 10% y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida para proporcionar 0,13 g (48%) del producto deseado puro en forma de una espuma de color pardo blanquecino.

Etapa C: Éster metílico de ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 7b

20 El éster metílico de ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico **6a** (0,125 g, 0,404 mmoles) se suspende en EtOH (2 ml) y se añade acetato de formamida (63 mg, 0,605 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se enfría a rt y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, NaHCO₃ saturado, K₂CO₃ al 10% y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida para proporcionar 0,109 g (85%) del producto deseado puro.

Etapa D: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b

30 El éster metílico de ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **7b** (55 mg, 0,172 mmoles) se disuelve en THF:MeOH 1:1 (2 ml) y se enfría a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade TsOH·H₂O (49 mg, 0,258 mmoles) seguido de NBS (31 mg, 0,174 mmoles). Al cabo de 10 minutos, la mezcla de reacción se templada a 0°C y 2 horas después se templada a rt. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de Na₂S₂O₃ al 10% y se diluye con acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. El producto bruto se tritura con cloruro de metileno para proporcionar 58 mg (85%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color tostado.

Etapa E: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10b

40 El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (58 mg, 0,146 mmoles) se suspende en EtOH (2 ml) y se añade 1 ml de NaOH 2 N. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, agua, y una solución de HCl al 10%. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. La trituración con MeOH proporciona 22 mg (39%) del producto deseado puro.

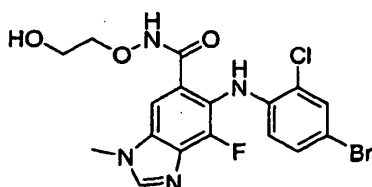
Etapa F: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11b)

50 El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10b** (22 mg, 0,057 mmoles) se disuelve en DMF (1 ml) y se añade HOBt (9 mg, 0,062 mmoles) seguido de trietilamina (18 µl, 0,132 mmoles). Se añade hidrocloreto de ciclopropilmetilhidroxilamina (8 mg, 0,062 mmoles) seguido de EDCI (14 mg, 0,074 mmoles). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava con NH₄Cl saturado, salmuera, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida para proporcionar 23 mg (89%) del producto deseado puro. MS APCI (+) *m/z* 455, 453 (patrón M+Br) detectado; MS APCI (-) *m/z* 453, 451 (patrón M-Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,63 (d, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); RMN F¹⁹ (376 MHz, DMSO-d₆) -132,95 (s).

60 Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 1 y en este Ejemplo 9 utilizando el ácido carboxílico apropiado y la hidroxilamina apropiada:

8g		8k	
8h		8l	
8i		8m	
8j		8n	

Ejemplo 10



5 (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29c)

Etapa A. Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 9a y Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

- 10 Una solución de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (150 mg, 0,38 mmoles), yodometano (28 μ L, 0,45 mmoles) y carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmoles) en dimetilformamida (1,5 mL) se agita a 75°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con carbonato de potasio acuoso saturado (2x), salmuera, y se seca (Na_2SO_4). La cromatografía en columna instantánea (cloruro de metileno/acetato de etilo 20:1) proporciona 56 mg (36%) del éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **9a** más móvil en forma de un sólido de color blanco. RMN F^{19} (376 MHz, CD_3OD) -133,5 (s). MS APCI (+) m/z , 412, 414 (patrón M^+ , Br) detectado.
- 15 se aislaron 54 mg (35%) de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN F^{19} (376 MHz, CD_3OD) -139,9 (s). MS APCI (+) m/z 412, 414 (patrón M^+ , Br) detectado.

Etapa B. Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10c

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **9a** (56 mg, 0,14 mmoles) se disuelve en THF/agua 2:1 (3 mL) y NaOH (0,55 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,55 mmoles). Después de agitar durante dos horas la reacción se reduce a la cuarta parte del volumen inicial vía evaporación rotatoria y el resto se diluye a 50 mL con agua. La solución acuosa se acidula a pH 2 mediante la adición de HCl acuoso 1,0 M y se extrae con tetrahidrofurano/acetato de etilo 1:1 (3x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para proporcionar 43 mg (79%) del ácido carboxílico puro en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 397, 398 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa C: (2-Viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 29a

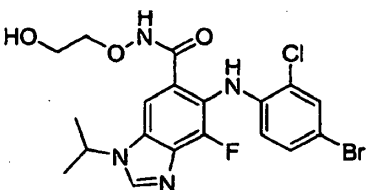
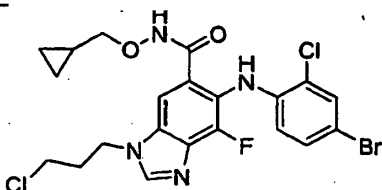
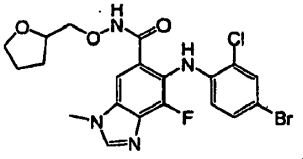
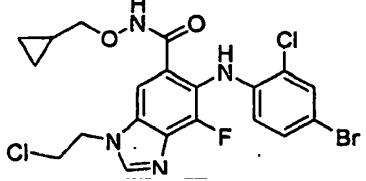
El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10c** (2,00 g, 5,0 mmoles), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,776 g, 7,5 mmoles), HOBT (0,88 g, 6,5 mmoles), trietilamina (1,61 mL, 2,3 mmoles) y EDCI (1,3 g, 6,5 mmoles) se disuelven en dimetilformamida (52 mL) y se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua (3x), carbonato de potasio saturado (2x), cloruro de amonio saturado (2x), salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida hasta un sólido de color blanquecino. La trituración del sólido con éter dietílico proporciona 2,18 g (90%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 483, 485 (patrón M+Br) detectado.

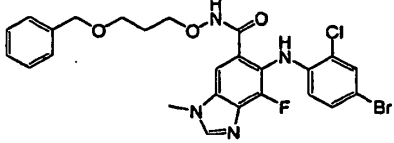
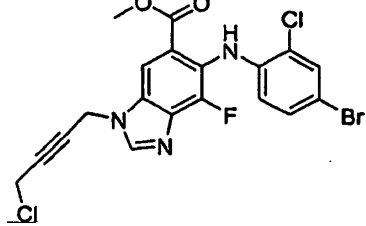
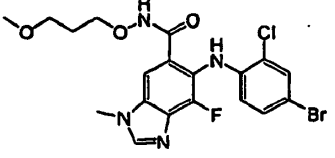
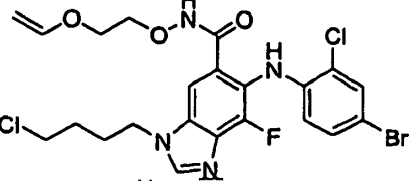
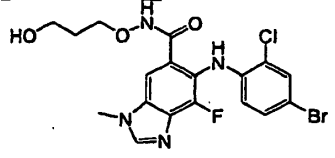
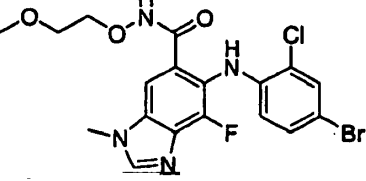
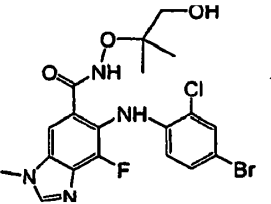
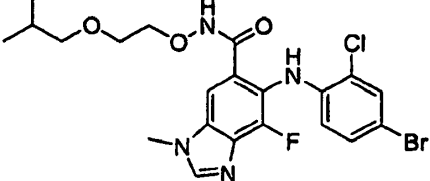
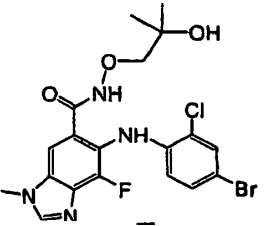
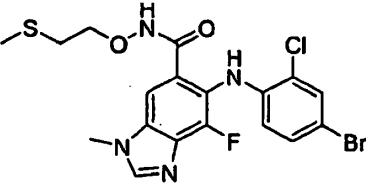
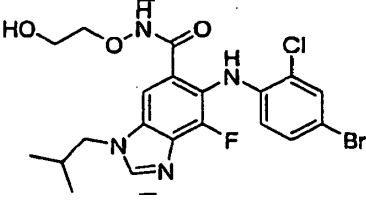
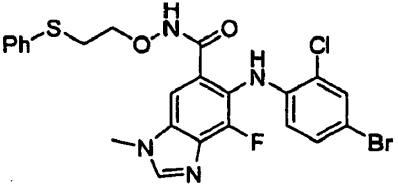
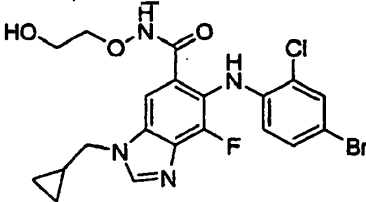
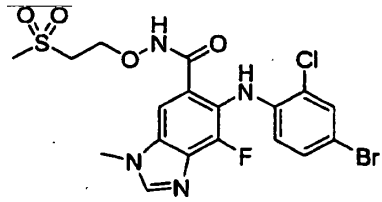
Etapa D: (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 29c

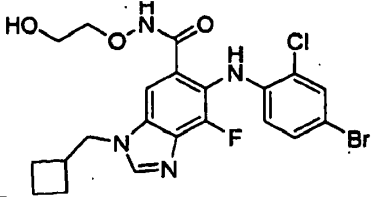
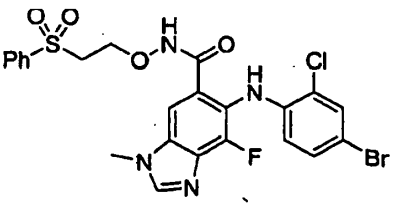
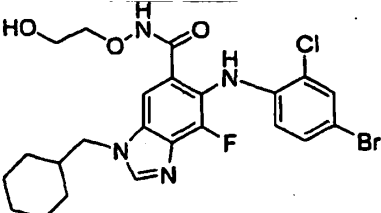
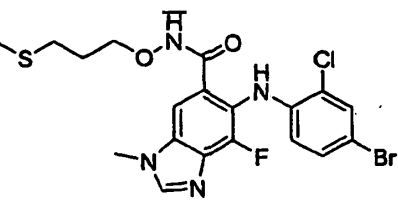
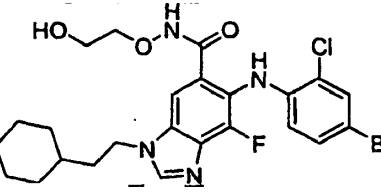
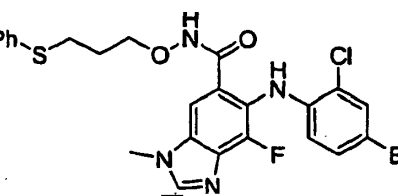
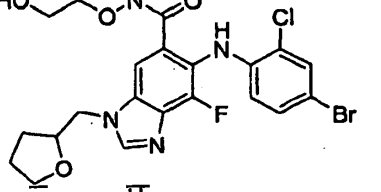
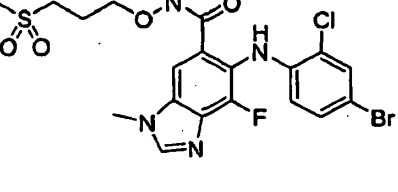
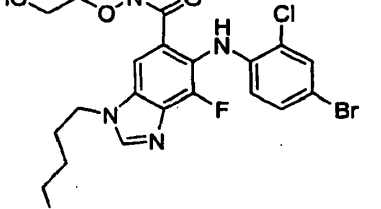
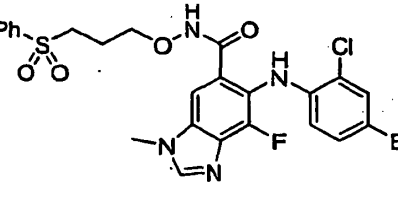
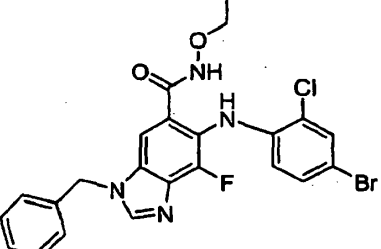
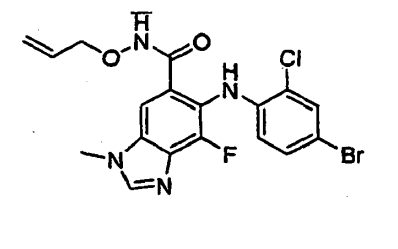
Se añade ácido clorhídrico (14 mL, solución acuosa 1,0 M, 14 mmoles) a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **29a** (2,18 g, 4,50 mmoles) en etanol (50 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad mediante evaporación rotatoria y los sólidos se reparten entre acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 y carbonato de potasio saturado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 (3x), los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), y se concentran para proporcionar 2,11 g (100%) de (2-hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 457, 459 (patrón M+, Br) detectado. RMN H¹ (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,49 (m, 2H). RMN F¹⁹ (376 MHz, MeOH-d₄) -133,68 (s).

Ejemplo 11

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8b** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

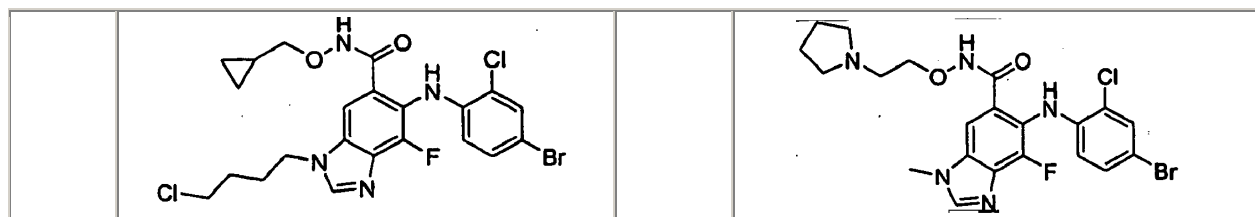
29d		29ff	
29e		29gg	
29f		29hh	

			
29g		29ii	
29h		29jj	
29i		29kk	
29j		29ll	
29k		29mm	
29l		29nn	

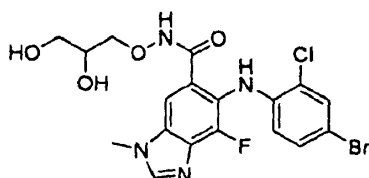
29m		29oo	
29n		29pp	
29o		29qq	
29p		29rr	
29q		29ss	
29r		29tt	

29s		29uu	
29t		29vv	
29u		29ww	
29v		29xx	
29w		29yy	
29x		29zz	

29y		29aaa	
29z		29bbb	
29aa		29ccc	
29bb		29ddd	
29cc		29eee	
29dd		29fff	
29ee		29ggg	



Ejemplo 12

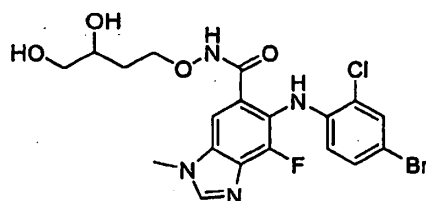
5 **(2,3-Dihidroxi-propoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29hhh)**

A una solución de aliloxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **29tt** (20 mg, 0,04 mmoles) en 0,50 mL de tetrahidrofurano/agua 4:1 se le añade OsO₄ (41 µL, solución 0,054 M en *t*-BuOH, 0,002 mmoles) seguido de NMO (7 mg, 0,06 mmoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante ocho horas, tiempo después del cual el análisis HPLC mostró la conversión completa en el producto. La solución se agita después con NaHSO₃ saturado y se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄). La purificación mediante FCC (DCM -> DCM/MeOH 20:1) proporciona 16 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 487, 489 (patrón M+, Br) detectado.

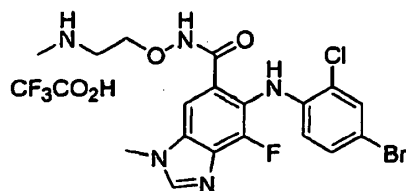
10

15

Ejemplo 13

20 **(3,4-Dihidroxi-butoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29iii)**

El but-3-eniloxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **29uu** se somete al método de dihidroxilación descrito en el Ejemplo 12. MS APCI (+) *m/z* 501, 503 (patrón M+Br) detectado.

25 **Ejemplo 14**30 **Sal de TFA de (2-metilamino-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29jjj)**

Preparada a partir de éster terc-butílico de ácido (2-{{[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbonil]-aminoxil}-etil)-metil-carbámico **29ww** mediante desprotección con ácido trifluoroacético desprotección en cloruro de metileno. MS APCI (+) *m/z* 470, 472 (patrón M+, Br) detectado; RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,72 (s, 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) -77,41 (s, 3F), -134,79 (s, 1F).

Ejemplo 15

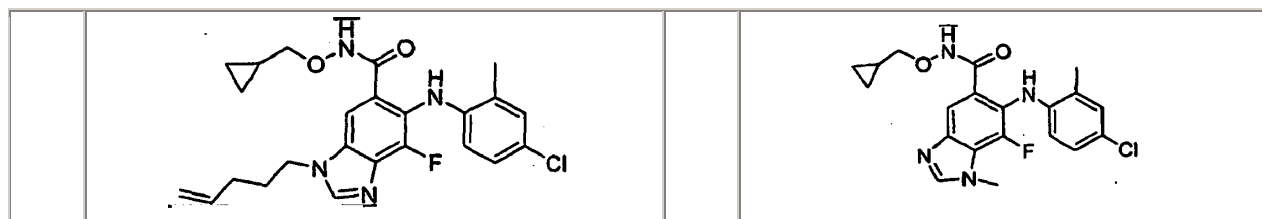
Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8a** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

11c		11e	
11d		11f	

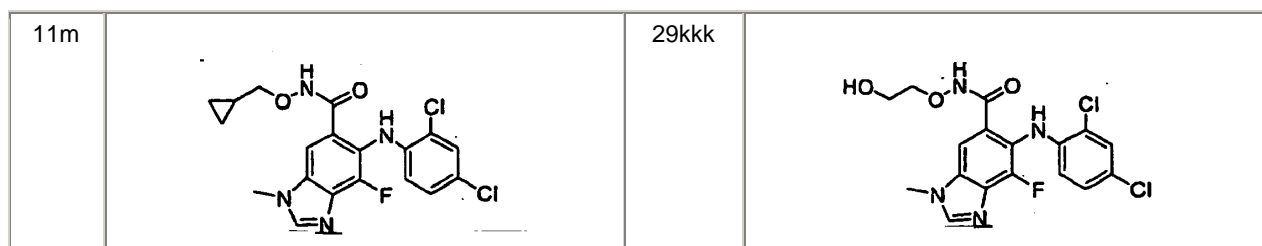
Ejemplo 16

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8e** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

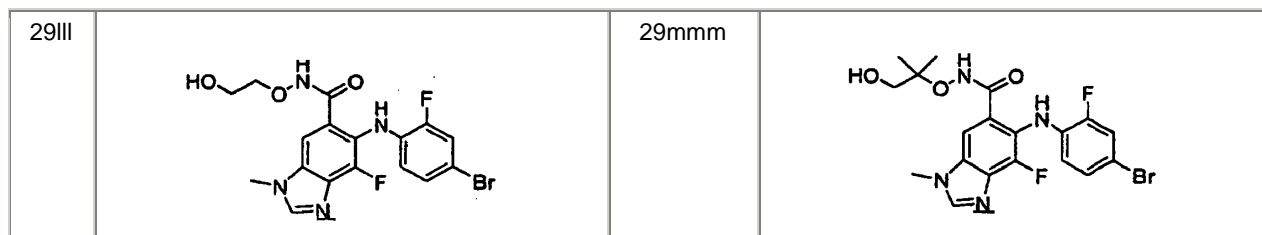
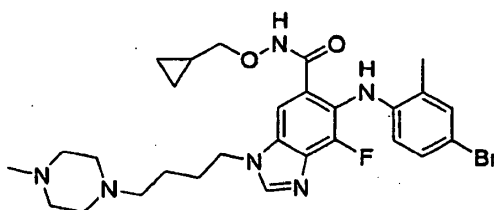
11g		11j	
11h		11k	
11i		11l	

**Ejemplo 17**

- 5 Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8c** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

**Ejemplo 18**

- 10 Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8d** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

**Ejemplo 19**

- 15 **Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11o)**

- 20 *Etapa A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 9b*

- 25 El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico **8a** (0,915 g, 2,419 mmoles) se suspende en DMF (18 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añaden bromopenteno (0,430 ml, 3,629 mmoles) y K₂CO₃ (0,502 g, 3,629 mmoles) y la mezcla de reacción se templata a 80°C. Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 100 ml de acetato de etilo:éter dietílico 1:1. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Los productos alquilados N3 y N1 se separan mediante cromatografía en columna instantánea, eluyendo con cloruro de metileno:acetato de etilo 20:1. La separación completa de los isómeros se obtiene realizando dos separaciones

cromatográficas. El producto de mayor R_f es el producto N3 **9b**, mientras que el producto de menor R_f es el producto N1. La recuperación del producto N3 **9b** es de 0,415 g (38%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (patrón M+1, Br) detectado. La recuperación del producto N1 es de 0,486 g (45%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (patrón M+1, Br) detectado.

5

Etapa B: Ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10d

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **9b** se disuelve en THF:MeOH 1:1 (10 ml) y se añade una solución 1 N de NaOH (2,3 ml). Al cabo de 5h, los disolventes orgánicos se eliminan a presión reducida y el residuo se diluye con agua y 100 ml de THF:acetato de etilo 1:1. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se concentran a presión reducida para proporcionar 0,39 g (100%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 *Etapa C: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-Bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11f*

El ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10d (0,390 g, 0,902 mmoles) se disuelve en THF:cloruro de metileno 1:1 (6 ml) y se añade base de Hunig (0,346 ml, 1,985 mmoles) seguido de PyBOP (0,563 g, 1,083 mmoles). Al cabo de 10 minutos, se añade hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina (0,134 g, 1,083 mmoles). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 0,1 N, NaHCO_3 saturado, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. El residuo bruto de color amarillo se purifica mediante FCC eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 0,315 g (70%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo: MS APCI (+) m/z 503, 501 (patrón M+1, Br) detectado.

25 *Etapa D: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11m*

El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11f** (0,307 g, 0,612 mmoles) se disuelve en THF:agua 4:1 (8 ml) y se añaden 1,134 ml (0,061 mmoles) de una solución 0,054 M de OsO_4 en *t*-BuOH seguido de NMO (0,093 g, 0,796 mmoles). Al cabo de 5h, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución de NaHS_2O_3 al 10%. Al cabo de 10 min, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite enjuagando con acetato de etilo y cloruro de metileno. El producto filtrado se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 0,01 N, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante FCC eluyendo con acetato de etilo:MeOH 9:1 para proporcionar 0,244 g (74%) del producto deseado puro.

40 *Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H benzimidazol-5-carboxílico 11n*

A una mezcla de ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11m** (0,244 g, 0,456 mmoles), THF (5 ml) y tampón fosfato de pH 7 (3 ml) se le añade peryodato sódico (0,195 g, 0,911 mmoles). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 , y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja. La purificación mediante FCC eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 4:1 produce 0,189 g (82%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo: MS APCI (+) m/z 505, 503 (patrón M+1, Br) detectado; MS APCI (-) m/z 503, 501 (patrón M-1, Br) detectado.

50 *Etapa F: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11o*

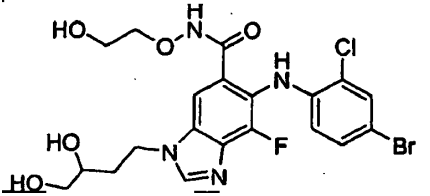
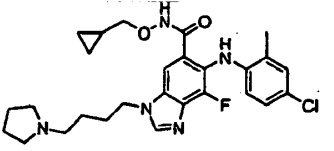
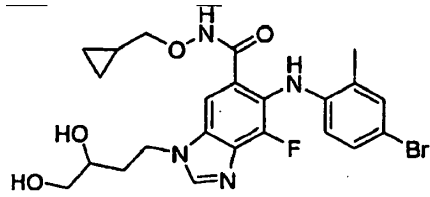
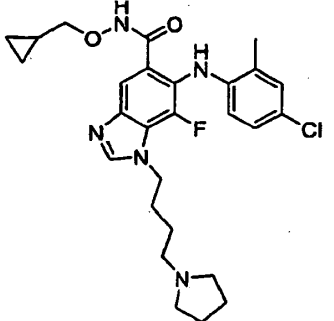
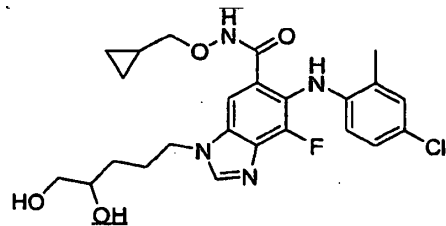
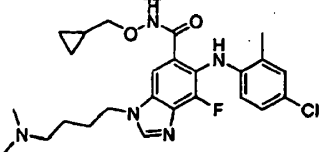
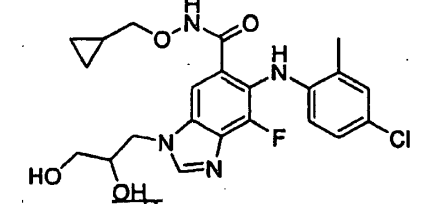
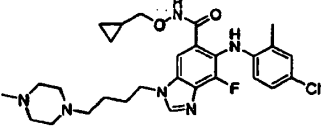
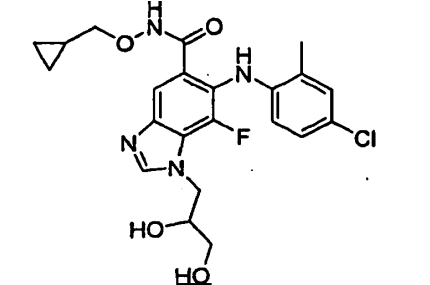
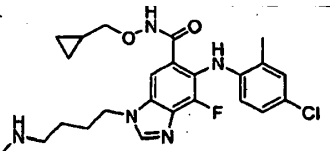
El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11n** (15 mg, 0,030 mmoles) se disuelve en MeCN (500 μl) y se añade metilpiperazina (10 μl , 0,089 mmoles) seguido de AcOH (5 μl , 0,089 mmoles). Al cabo de 5 min, se añade triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (12 mg, 0,045 mmoles). Al cabo de 5 min, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para proporcionar 12 mg (69%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color blanco. MS APCI (-) m/z 587, 585 (patrón M-1, Br) detectado; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,1 (singlete ancho, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,64 (d, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (quin, 2H), 1,55 (quin, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,50 (qt, 2H), 0,22 (qt, 2H).

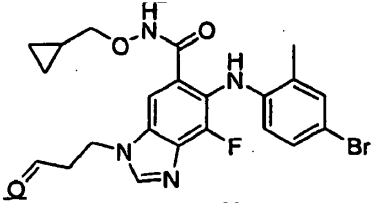
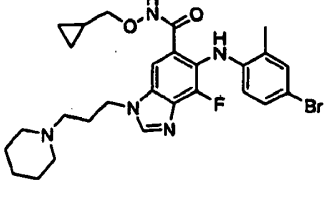
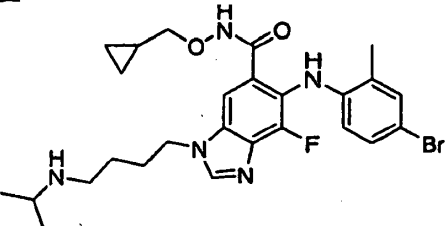
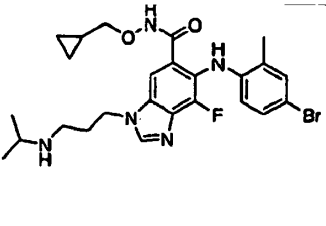
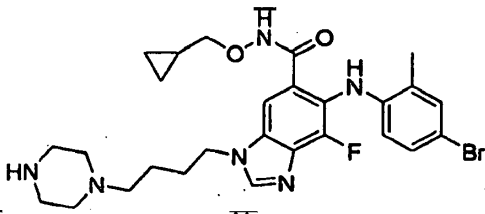
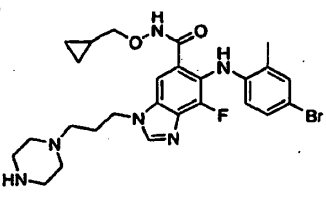
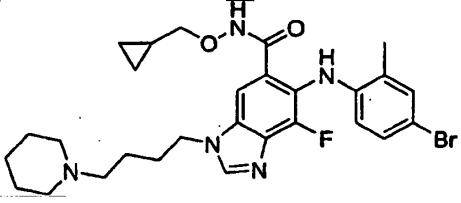
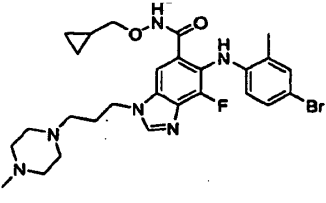
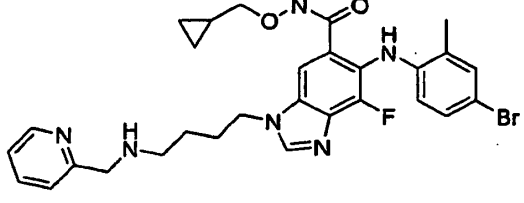
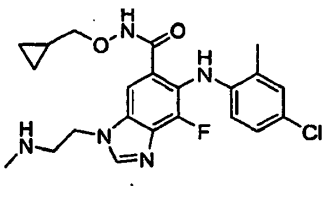
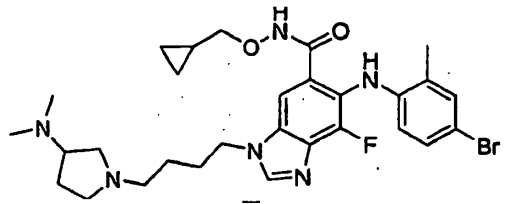
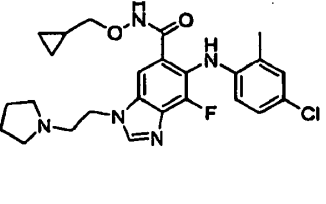
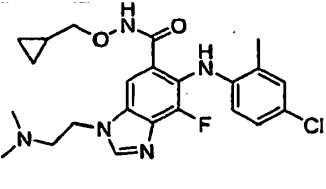
60

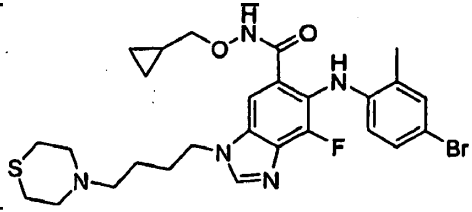
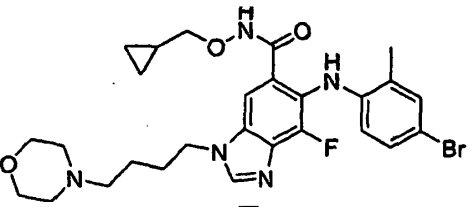
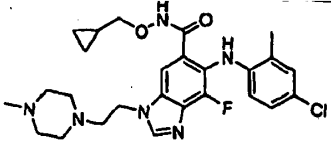
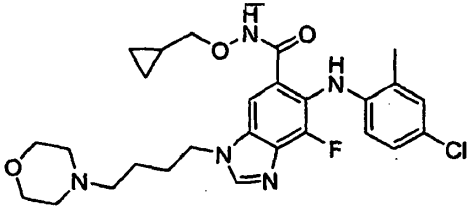
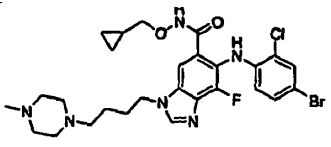
Ejemplo 20

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 19 utilizando el benzimidazol sustituido con alquenilo apropiado y la amina apropiada en la aminación reductiva (Etapa F):

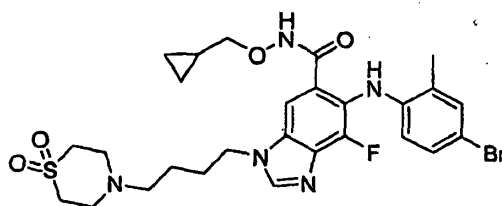
5

18a		18o	
18b		18p	
18c		18q	
18d		18r	
18e		18s	
18f		18t	

			
18g		18u	
18h		18v	
18i		18w	
18j		18x	
18k		18y	
18l		18z	

			
18m		18aa	
18n		18bb	

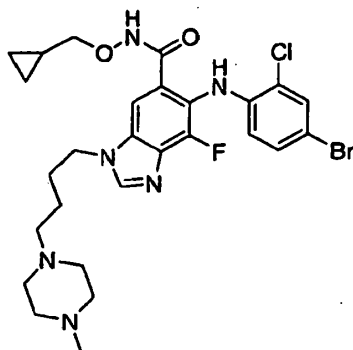
Ejemplo 21



5 **Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-[4-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolin-4-il)-butil]-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18cc)**

10 A una solución de ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-tiomorfolin-4-il-butil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **18l** (8 mg, 0,014 mmoles) en agua/acetona/MeOH 1:1:1 (1 mL) se le añade NMO (1,6 mg, 0,014 mmoles) y tetróxido de osmio (250 μ L, solución 0,054 M en t-BuOH, 0,014 mmoles). Después de agitar durante 24 horas, la solución se diluye con tiosulfato sódico saturado, se agita durante 10 minutos y se diluye con acetato de etilo. La solución se lava con salmuera (2x), se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida hasta un sólido de color gris. La FCC (10:1 diclorometano/metanol) proporciona 6 mg (71%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI (+) m/z 622, 624 (patrón M^+ , Br) detectado.

Ejemplo 22



Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18dd)

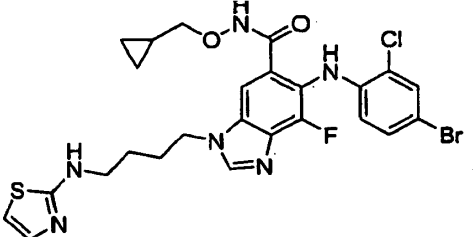
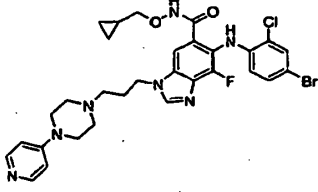
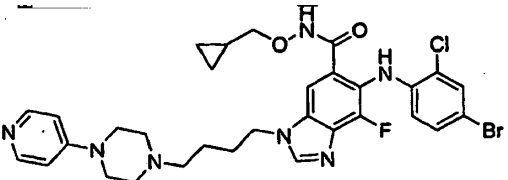
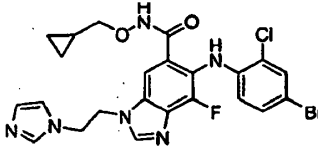
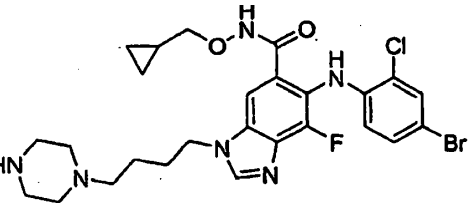
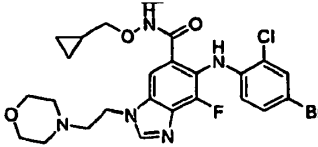
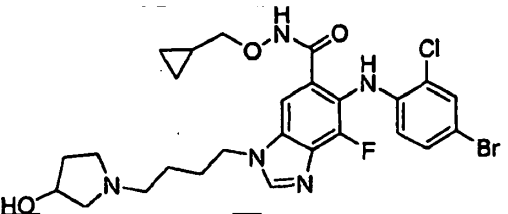
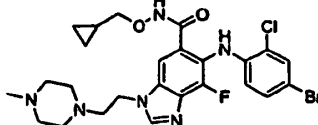
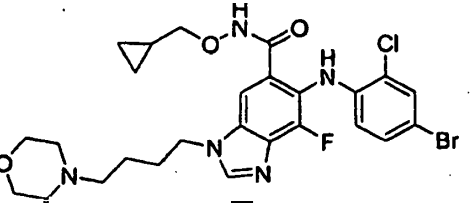
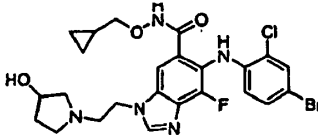
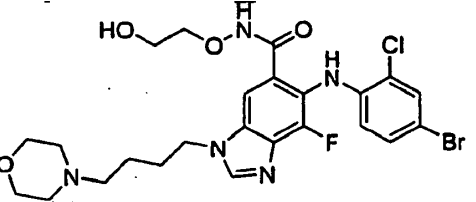
5 Una solución de ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(4-cloro-butil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **18ee** (10 mg, 0,018 mmoles), yoduro sódico (14 mg, 0,092 mmoles), y 1-metil-piperazina (10 μ L, 0,092 mmoles) se agita a 85°C durante tres horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava tres veces con agua, se lava dos veces con carbonato de potasio acuoso saturado, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida hasta un aceite de color amarillo. La cromatografía en columna instantánea (diclorometano/metanol 1:1 seguido de metanol seguido de metanol/trietilamina 20:1) proporciona un producto puro (8 mg, 72%) en forma de una espuma de color blanquecino. MS ESI (+) m/z 607, 609 (patrón M^+ , Br) detectado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,50 (d, 2H), 0,22 (d, 2H).

Ejemplo 23

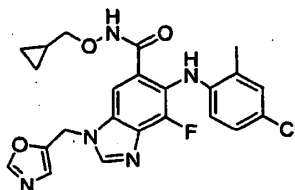
20 Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 22, utilizando una amina y el cloruro de alquilo primario apropiados.

18ff		18tt	
18gg		18uu	

18hh		18vv	
18ii		18ww	
18jj		18xx	
18kk		18yy	
18ll		18zz	
18mm		18aaa	

18nn		18bbb	
18oo		18ccc	
18pp		18ddd	
18qq		18eee	
18rr		18fff	
18ss			

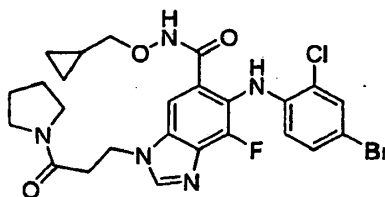
Ejemplo 24



Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-oxo-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18ggg)

5 El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-oxo-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (0,020 g, 0,046 mmoles) se disuelve en metanol (2 mL). Se añaden carbonato de potasio (0,013 g, 0,093 mmoles) y 1-isocianometanosulfonil-4-metil-benceno (0,010 g, 0,051 mmoles). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 16 horas en N₂, después se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se vierte en un embudo separador y se lava con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se vuelven a extraer con acetato de etilo (2x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía en columna instantánea (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para producir 0,011 g (50%) del producto deseado. MS APCI (+) *m/z* 470, 472 (patrón M+, Cl) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (s ancho, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,11 (s ancho, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,20 (m, 2H). RMN F¹⁹ (376 MHz, CDCl₃) - 134,54 (s).

Ejemplo 25



Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18hhh)

20 *Etapa A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico*

25 El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (0,50 g, 1,25 mmoles) se disuelve en DMF (8 ml) en N₂ y se añade K₂CO₃ (0,26 g, 1,88 mmoles) seguido de acrilato de *t*-butilo (1,84 ml, 12,54 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 90°C agitando. Al cabo de 4 h, la mezcla de reacción se enfría a rt y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (3x) y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con cloruro de metileno:acetato de etilo 19:1 proporciona 0,41 g (62%) del producto deseado.

35 *Etapa B: Sal de TFA de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico*

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (0,050 g, 0,095 mmoles) se disuelve en cloruro de metileno (0,5 ml) y se añade TFA (0,5 ml). Al cabo de 45 min, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad para proporcionar 0,49 g (88%) del producto deseado: LC/MS ESI (+) *m/z* 472, 470 (patrón M+Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 2,89 (t, 2H).

Etapa C: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

45 A una solución de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-

5-carboxílico (60 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1,8 mL) se le añaden HOBt-H₂O (24 mg, 0,16 mmoles), Et₃N (0,043 mL, 0,31 mmoles), pirrolidina (0,011 mL, 0,13 mmoles), y EDCI (34 mg, 0,18 mmoles) a rt. La solución de color amarillo resultante se agita 16 h a rt. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua, se lava con NH₄Cl ac. satd., salmuera, NaHCO₃ ac. satd., y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío para proporcionar una sustancia bruta que se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 3% en CH₂Cl₂) para proporcionar 45 mg (67%) del producto deseado: MS APCI (+) *m/z* 523, 525 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa D: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

A una solución de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (41 mg, 0,079 mmoles) en THF/H₂O (1,5 mL/0,75 mL) se le añaden 0,20 mL (0,20 mmoles) de LiOH ac. 1 N a rt. La solución resultante se agita 16 h. La mezcla de reacción se acidula con HCl ac. 1 N (pH ~2 a 3) y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra a vacío para proporcionar un producto bruto (42 mg) que se utiliza directamente sin purificación adicional.

Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 18hhh

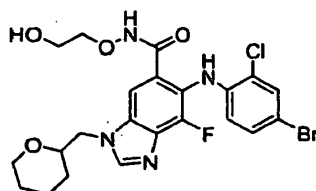
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico e hidrocloreuro de O-ciclopropilmetil-hidroxilamina mediante el procedimiento de acoplamiento convencional descrito en la Etapa A: MS APCI (+) *m/z* 578, 580 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); RMN F¹⁹ (376 MHz, DMSO-*d*₆) -132,94 (s, 1F).

Ejemplo 26

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 25 utilizando el éster metílico **8b** y las aminas apropiadas:

18iii		18kkk	
18jjj			

Ejemplo 27



(2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11p)

Etapa A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11q

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (0,25 g, 0,63 mmoles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se añaden 2-bromometil-tetrahidro-pirano (0,34 g, 1,88 mmoles) y carbonato de potasio (0,26 g, 1,88 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 12 horas en N₂. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. El residuo sólido resultante se tritura con éter dietílico para producir un sólido de color amarillo pálido (regioisómero N3 mediante RMN) y un producto filtrado de color amarillo (mezcla de regioisómeros N1 y N3 mediante RMN). Los sólidos se recogen y se lavan con éter dietílico para producir 0,12 g (37%) de producto regioisomérico N3 puro deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS ESI (+) *m/z* 496, 498 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa B: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11r

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11q** se suspende en tetrahidrofurano/agua 4:1 (2,5 mL) y se añade LiOH acuoso 1 M (2,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción es homogénea y se completa la reacción. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, se diluye con agua y se añade gota a gota HCl acuoso 2 M hasta que el pH de la solución es 1-2, momento en el cual se vuelve una suspensión. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador y se diluye con acetato de etilo/tetrahidrofurano y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para producir 0,11 g (100%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color blanco. MS ESI (+) *m/z* 482, 484 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa C: (2-Viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11s

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11r** (0,11 g, 0,23 mmoles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (2 mL). Se añaden HOBT (0,037 g, 0,27 mmoles) y trietilamina (0,094 mL, 0,68 mmoles). Después se añaden O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,028 g, 0,27 mmoles) y EDCI (0,056 g, 0,29 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en N₂ hasta que la HPLC muestra que se completa la reacción (2-3 días). La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado (2x), salmuera (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x), y salmuera (1x) y se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para producir 0,039 g (79%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 567, 569 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa D: (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11p

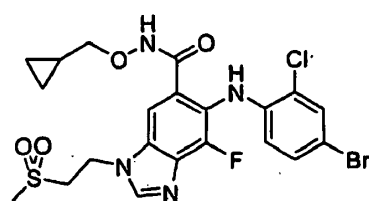
El (2-viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11s** (0,039 g, 0,068 mmoles) se disuelve en etanol (2 mL) y se añade HCl acuoso 2 M (200 µL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y después se neutraliza con NaOH acuoso 2 M (~200 µL) hasta pH 7 y se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre acetato de etilo y salmuera en un embudo separador y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para producir 0,034 g (91%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 541, 543 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,40 (dd, A de modelo ABX, 1H), 4,28 (dd, B de modelo ABX, 1H), 3,92 (m, X de modelo ABX, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,30 (m, 1H). RMN F¹⁹ (376 MHz, CD₃OD) -134,87 (s).

Ejemplo 28

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 27 utilizando el éster metílico y el agente alquilante apropiados (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada en (Etapa C).

11t		11x	
11u		11y	
11v		11z	
11w		11aa	

Ejemplo 29

5 **Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11bb)**

Etapa A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11cc

10 El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (1,55 g, 3,89 mmoles) se disuelve en 15 ml de DMF en N₂. Se añade K₂CO₃ (0,70 g, 5,06 mmoles) seguido de metilvinilsulfona (0,41 ml, 4,67 mmoles). Después de agitar 16 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (3x) y salmuera. Los lavados
15 acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación disolviendo el residuo en cloruro de metileno y precipitando con éter

diétilico, repetida varias veces, proporciona 1,16 g (59%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo: MS APCI (+) m/z 506, 504 (patrón M+Br) y 400, 398 (patrón M – metiletilsulfona Br).

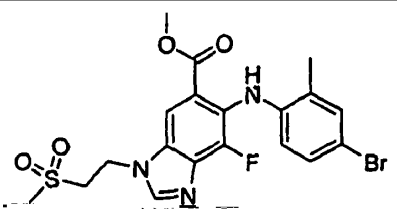
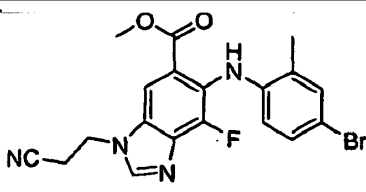
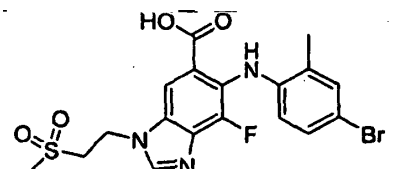
5 *Etapa B: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11bb*

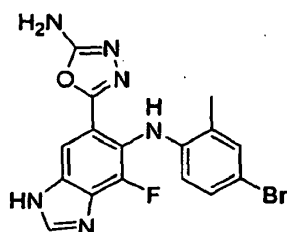
El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11cc** se somete a los métodos descritos previamente para proporcionar ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico: MS APCI (+) m/z 561, 559 (patrón M+Br) y MS APCI (-) m/z 559, 557 (patrón M-Br) detectado; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,78 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,21 (m, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) -132,66 (s).

Ejemplo 30

15 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar utilizando el éster metílico apropiado y el aceptor de Michael apropiados y los métodos descritos previamente.

11dd		11jj	
11ee		11kk	
11ff		11ll	
11gg		11mm	
11hh		11nn	

			
11ii			

Ejemplo 315 **[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina (24a)**

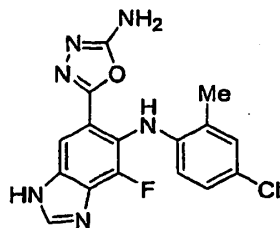
Etapa A: Hidrazida de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 20a

10 El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8a** (0,051 g, 0,135 mmoles) se suspende en EtOH (5 ml) y se añade hidrato de hidrazina (0,118 g, 2,023 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante FCC eluyendo con acetato de etilo:MeOH 97:3 para proporcionar 0,041 g (81%) del producto deseado puro: LC/MS ESI (+) *m/z* 378, 380 (patrón M+Br) detectado.

15 Etapa B: [6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina 24a

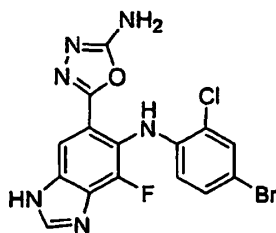
20 La hidrazida de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20a** (0,041 g, 0,109 mmoles) se suspende en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añaden 36 µl de una solución 3 M de bromuro de cianógeno en cloruro de metileno se añade. Después se añade NaHCO₃ (9 mg, 0,109 mmoles) en agua (1,5 ml). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua y salmuera y se extrae con THF. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante FCC eluyendo con acetato de etilo:MeOH 98:2 proporciona 24 mg (55%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS ESI (+) *m/z* 403, 405 (patrón M+Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,97 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 2,34 (s, 3H).

25

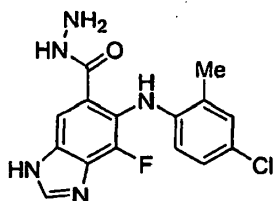
Ejemplo 32

[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina (24b)

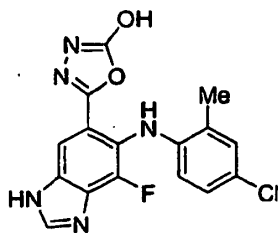
La [6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina **24b** se prepara como se describe en el ejemplo 31 partiendo de éster metílico de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8e**. LC/MS ESI (+) *m/z* 359, 361 (patrón M+Cl) detectado; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,78 (s ancho, 1H) 7,48 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 33**[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina (24c)**

La [6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina **24c** se prepara como se describe en el ejemplo 31 partiendo de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b**. MS APCI (+) *m/z* 425, 423 (patrón M+Br) y MS APCI (-) *m/z* 423, 421 (patrón M-Br) detectado.

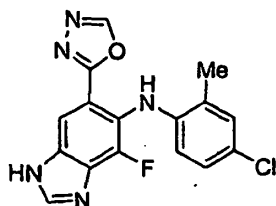
Ejemplo 34**Hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (20b)**

La hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** se prepara como se describe en el ejemplo 31, Etapa A a partir de éster metílico de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8e**. LC/MS ESI (+) *m/z* 334, 336 (patrón M+Cl) detectado; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,09 (s ancho, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 35**5-[6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ol (22a)**

La hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** (0,050 g, 0,150 mmoles) se suspende en PhMe (2 ml) y se añade una solución de fosgeno al 20% en PhMe (0,24 ml, 0,45 mmoles). La mezcla de reacción se agita a reflujo en N₂ durante 1h y después se enfría a rt. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una mezcla 1:1 de THF y HCl al 10% (20 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con THF (3x). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para proporcionar 54 mg (99%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS ESI (+) *m/z* 360, 362 (patrón M+Cl) detectado; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H).

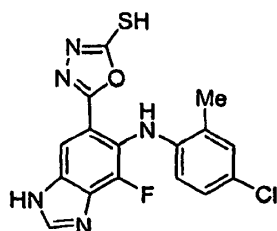
10 Ejemplo 36



(4-cloro-2-metil-fenil)-(4-fluoro-6-[1,3,4]oxadiazol-2-il-1H-benzimidazol-5-il)-amina (21a)

La hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** (0,048 g, 0,144 mmoles) se suspende en 3 ml de EtOH absoluto y se añade HC(OEt)₃ (0,60 ml, 3,54 mmoles) seguido de pTsOH·H₂O catalítico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en N₂. Al cabo de 2h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo:MeOH 97:3) proporciona 36 mg (73%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS ESI (+) *m/z* 344, 346 (patrón M+Cl) detectado; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,10 (s ancho, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (s ancho, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 2,18 (s, 3H).

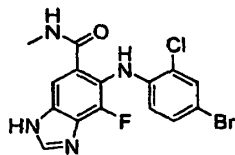
Ejemplo 37



25 5-[6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-tiol (23a)

La hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** (0,050 g, 0,150 mmoles) se suspende en 3 ml de EtOH absoluto y se enfría a 0°C en N₂. Se añade CS₂ (26 mg, 0,346 mmoles) seguido de KOH en polvo (8 mg, 0,150 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 30 min, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Al cabo de 3,5 h, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de agua, seguido de la adición de acetato de etilo y HCl 1N. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS ESI (+) *m/z* 376, 378 (patrón M+Cl) detectado; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 38

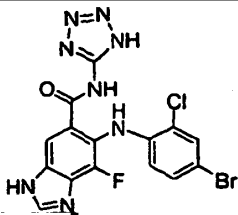
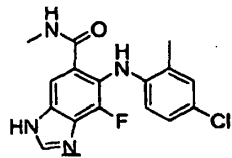
**Metilamiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11oo)**

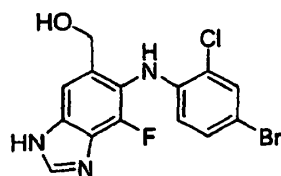
- 5 El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10c** (0,029 g, 0,076 mmoles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1,1 mL). Se añaden consecutivamente HOBT (0,016 g, 0,10 mmoles), trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmoles), metilamina (0,059 mL, 0,12 mmoles, solución 2 M en tetrahidrofurano), y EDCI (0,019 g, 0,10 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas en N₂. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador y se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado (2x), salmuera (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x), y salmuera (1x), se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 19:1) para producir 0,013 g (42%) del producto deseado puro. MS APCI (+) *m/z* 397, 399 (patrón M+Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s ancho, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 2,76 y 2,75 (s y s, 3H total, rotámeros de amida). RMN F¹⁹ (376 MHz, DMSO-d₆) -132,69 (s).

Ejemplo 39

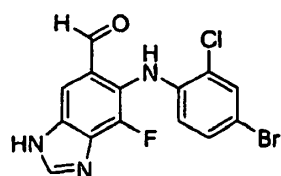
- 20 Los siguientes compuestos se preparan utilizando métodos similares a los descritos antes en el Ejemplo 38 utilizando el ácido carboxílico y la amina apropiados. En los casos en los que contienen dos funcionalidades amina, se utiliza la amina monoprotectada con Boc apropiada en la reacción de acoplamiento y el grupo Boc se separa después en una Etapa final en condiciones de desprotección con TFA convencionales.

11pp		11uu	
11qq		11vv	
11rr		11ww	
11ss		11xx	

			
11tt			

Ejemplo 405 **[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-metanol (10e)**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (1,06 g, 2,65 mmoles) se suspende en tetrahidrofurano (25 mL) y se enfría a -78°C. Se añade gota a gota hidruro de litio y aluminio (8,03 mL, 8,03 mmoles, solución 1M en tetrahidrofurano) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se templata a 0°C y se vuelve una solución homogénea. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a 0°C y después se enfría de nuevo a -78°C. La mezcla de reacción se sofoca con MeOH, se diluye con sal de Rochelle, se templata a temperatura ambiente y agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte después en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo, y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para producir 0,98 g (100%) del producto deseado puro en forma de sólido de color amarillo pálido. MS ESI (+) *m/z* 370, 372 (patrón M+, Br) detectado.

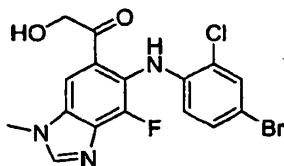
Ejemplo 41

20 **6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído (10f)**

25 El [6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-metanol **10e** (0,96 g, 2,58 mmoles) se disuelve en tetrahidrofurano/acetona (1:1, 15 mL), y se añade MnO₂ (2,24 g, 25,8 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 10 horas en N₂. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y se hace eluir con cloruro de metileno/metanol (10:1, 1 L). El producto filtrado se concentra a presión reducida hasta un pequeño volumen y después se filtra a través de un filtro de jeringa Acrodisc para eliminar las pequeñas cantidades de MnO₂ que pasan a través del gel de sílice. El producto filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna instantánea (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para producir 0,81 g (85%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo brillante. MS ESI (+) *m/z* 368, 370 (patrón M+, Br) detectado.

30

Ejemplo 42

5 **1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona (10g)**

Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10i

10 A una solución de tributil-metoximetoximetil-estannano (864 mg, 2,37 mmoles, preparado mediante el procedimiento referido en J. Org. Chem. 1988, 53, 4131) en THF (8 mL) a -78°C se añade n-BuLi (0,94 mL, 2,35 mmoles, solución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 3 min, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10h** (59 mg, 0,15 mmoles) en THF (2 mL) a -78°C . Después de agitar durante 40 min a -78°C , la reacción se sofoca con NH_4Cl acuoso saturado a -78°C , se templata a temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 1,5% en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (45 mg, 64%): MS APCI (+) m/z 458, 460 (patrón M+, Br) detectado.

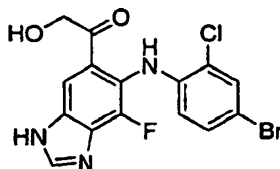
Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10j

20 Una solución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10i** (44 mg, 0,096 mmoles) y el peryodinato de Dess-Martin (49 mg, 0,12 mmoles) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) se agita durante 1,5 h a rt. La mezcla de reacción se diluye con éter (3 mL). Se añade NaHCO_3 acuoso saturado (1 mL) conteniendo tiosulfato de sodio pentahidratado (74 mg). La mezcla resultante se agita durante 10 min y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se concentra a vacío para proporcionar una sustancia bruta que se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 1,5% en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (31 mg, 71%): MS APCI (+) m/z 456, 458 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa C: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona 10g

30 Una mezcla de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10j** (15 mg, 0,033 mmoles), HCl acuoso al 10% (0,3 mL), metanol (0,01 mL), y agua (0,05 mL) se agita durante 3 días a rt. La mezcla de reacción se neutraliza con NaHCO_3 acuoso saturado, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 1,5% en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (7,3 mg, 54%): MS APCI (+) m/z 412, 414 (patrón M+, Br) detectado; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,06 (s, 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, acetona- d_6) -132,45 (s, 1F).

Ejemplo 43



40

1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona (10k)

Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10l

45 El 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** se trata con tributil-metoximetoximetil-estannano de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa A para producir el compuesto 10l, MS APCI (+) m/z 444, 446 (patrón M+, Br) detectado.

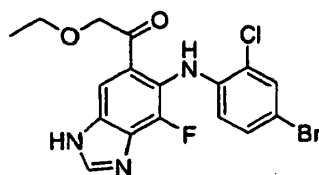
50 Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10m

A una solución de cloruro de oxalilo (0,11 mL, 0,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 mL) a -78°C se le añade DMSO (0,016 mL, 0,22 mmoles). Después de agitar durante 3 min, se añade una solución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10i** (25 mg, 0,056 mmoles) en cloruro de metileno (1mL). La solución resultante se agita durante 30 min a -78°C. Se añade TEA (0,1 mL, 0,71 mmoles). La mezcla de reacción se temple lentamente a temperatura ambiente, se agita durante 5 min a temperatura ambiente, y se diluye con agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentran para proporcionar el producto bruto que se utiliza directamente sin purificación adicional.

Etapa C: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona 10k

La 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10m** se desprotege de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa C para producir el compuesto **10k**. MS APCI (+) *m/z* 398, 400 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 4,90 (m, 2H); RMN F¹⁹ (376 MHz, CD₃OD) -133,96 (s, 1F).

Ejemplo 44



1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-etoxi-etanona (10n)

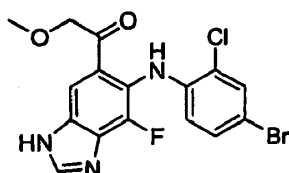
Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol 10o

A una solución de éter etílico de metil litio en THF (6 mL) (preparada a partir de 4,4'-di-terc-butilbifenilo (585 mg, 2,20 mmoles), Li (18 mg, 2,59 mmoles), y EtOCH₂Cl (0,20 mL, 2,05 mmoles) mediante el procedimiento referido en Tetrahedron 1996, 52, 1643) se le añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (29 mg, 0,080 mmoles) en THF (1 mL) a -78°C. La solución resultante se agita durante 1 h y después se sofoca con NH₄Cl acuoso saturado a -78°C, se temple a temperatura ambiente, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂ al 100% a MeOH del 3% al 5% en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (15 mg, 44%): MS APCI (+) *m/z* 428, 430 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-etoxi-etanona 10n

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol **10o** de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa B excepto que la mezcla de reacción no se trata con NaHCO₃ acuoso saturado conteniendo tiosulfato de sodio pentahidratado. MS APCI (+) *m/z* 426, 428 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,57 (q, 2H), 1,19 (t, 3H); RMN F¹⁹ (376 MHz, CD₃OD) -133,96 (s).

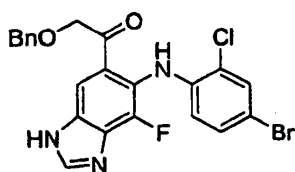
Ejemplo 45



1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoxi-etanona (10p)

La 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoxi-etanona **10p** se prepara a partir de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** y éter metílico de metil litio mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, MS APCI (+) *m/z* 412, 414 (patrón M+, Br) detectado.

Ejemplo 46

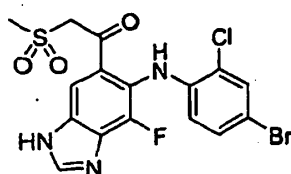
**2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etanona (10q)**5 *Etapa A: 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etanol 10r*

A una solución de benciloximetil litio en THF (2 mL, preparada a partir de n-Bu₃SnCH₂OBn (505 mg, 1,23 mmoles) y n-BuLi (0,49 mL, 1,22 mmoles, solución 2,5 M en hexano) mediante el procedimiento referido en J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1481) se le añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (51 mg, 0,14 mmoles) en THF (3 mL) a -78°C. La solución resultante se agita durante 1 h a -78°C. La reacción se sofoca con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 3% en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (46 mg, 68%): MS APCI (+) *m/z* 490, 492 (patrón M+, Br) detectado.

15 *Etapa B: 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etanona 10q*

El compuesto del título se prepara a partir de 2-benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etanol **10r** mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa B excepto que la mezcla de reacción no se trata con NaHCO₃ acuoso saturado conteniendo tiosulfato de sodio pentahidratado: MS APCI (+) *m/z* 488, 490 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H); RMN F¹⁹ (376 MHz, CD₃OD) -134,52 (s).

Ejemplo 47

25 **1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanona (10s)***Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanol 10t*

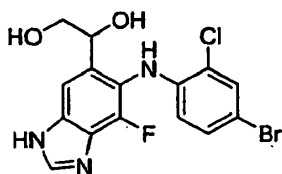
A una solución de metilsulfona (65 mg, 0,68 mmoles) en THF (1,5 mL) se le añade una solución de n-BuLi (0,27 mL, 0,68 mmoles, solución 2,5 M en hexano) a -78°C. Después de agitar durante 5 min, se añade HMPA (0,1 mL). Después de agitar durante 10 min adicionales, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (26 mg, 0,069 mmoles) en THF (1 mL). La solución resultante se agita durante 1,5 h a -78°C. La reacción se sofoca con NH₄Cl acuoso saturado, se temple a temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 3% en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto bruto deseado (31 mg, 96%) que se utiliza directamente sin purificación adicional: MS APCI (+) *m/z* 462, 464 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanona 10s

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanol **10t** mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa B excepto que la mezcla de reacción no se trata con NaHCO₃ acuoso saturado conteniendo tiosulfato de sodio pentahidratado: MS APCI (+) *m/z* 460, 462 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,15 (s, 3H); RMN F¹⁹ (376 MHz, acetona-d₆) -132,97 (s).

45

Ejemplo 48

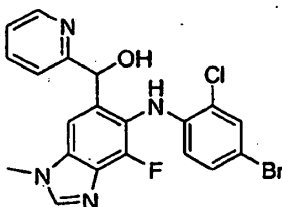
**1-[6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]etano-1,2-diol (10u)**

5 *Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol 10v*

A una solución del reactivo de Grignard preparado a partir Mg y clorometildimetilisopropoxisilano (*Org. Synth.* **1992**, 69, 96) [4,4 mL, 3,26 mmoles, solución 0,74 M (basándose en una pureza de 90%)] en THF, se le añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (200 mg, 0,54 mmoles) en THF (1 mL) a -78°C. Después de agitar durante 1 h a -78°C, la reacción se sofoca con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío para proporcionar el producto bruto deseado que se utiliza directamente sin purificación adicional.

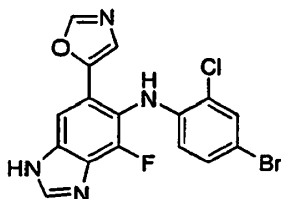
15 *Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etano-1,2-diol 10u*

Al 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol bruto **10v** en MeOH-THF (5 mL-5 mL) se le añade KHCO₃ (54 mg, 0,54 mmoles), y KF (74 mg, 1,27 mmoles), y H₂O₂ acuosa al 30% (0,20 mL) a rt. Después de agitar durante 3,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH del 8% al 10% en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (74 mg, 34%): MS APCI (+) *m/z* 400, 402 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 3,64 (m, 2H); RMN F¹⁹ (376 MHz, CD₃OD) -136,87 (s).

25 **Ejemplo 49****[6-(4-Bromo-2-choro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-piridin-2-il-metanol (10w)**

30 A una solución de 2-bromopiridina (0,10 mL, 1,04 mmoles) en THF (3 mL) a -78°C se le añade n-BuLi (0,39 mL, 0,98 mmoles, 2,5 M solución en hexano). Después de agitar durante 10 min a -78°C, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10h** (25 mg, 0,064 mmoles) en THF (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agita durante 1,5 h a -78°C, se sofoca con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 2,5% en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (18 mg, 62%): MS APCI (+) *m/z* 461, 463 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,11 (dd, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,94 (s, 3H); RMN F¹⁹ (376 MHz, CD₃OD) -135,79 (s).

Ejemplo 50

**(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il)-amina (10x)**5 *Etapa A: [6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-il]-metanol 10y*

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11cc** (0,300 g, 0,594 mmoles) se suspende en una mezcla de EtOH (6 ml) y THF (4 ml) en N₂. Se añade NaBE₄ (0,112 g, 2,97 mmoles). Al cabo de aproximadamente 4 días agitando, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de AcOH hasta que la mezcla de reacción alcanza pH 7. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (3x), salmuera, y se seca (Na₂SO₄). La capa orgánica se concentra a presión reducida hasta que se forma un precipitado de color blanco que se recoge mediante filtración para proporcionar 0,225 g (79%) del producto deseado puro: LC/MS ESI (+) *m/z* 478, 476 (patrón M+Br) detectado.

15 *Etapa B: 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carbaldehído 10z*

El [6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-il]-metanol **10y** (0,050, 0,105 mmoles) se disuelve en THF:acetona 1:1 (2 ml) en N₂ y se añade MnO₂ (0,046 g, 0,524 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y después a 55°C durante 5 h. Se añade MnO₂ adicional (0,046 g, 0,524 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en cloruro de metileno:MeOH 10:1. La solución se filtra a través de un taco de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 10:1. El producto filtrado resultante se concentra a presión reducida para proporcionar 41 mg (82%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo brillante.

25 *Etapa C: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il)-amina 10x*

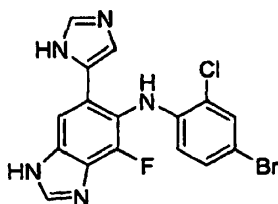
El 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10z** (0,025 g, 0,053 mmoles) se suspende en MeOH (2 ml) y se añade K₂CO₃ (0,015 g, 0,105 mmoles) seguido de isocianuro de tosilmetilo (0,011 g, 0,058 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en N₂ durante 16 h. Después de enfriar, se añade isocianuro de tosilmetilo adicional (0,011 g, 0,058 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo en N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se disuelve en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 20:1 proporciona 4 mg (18%) del producto deseado **10x** y 1 mg (4%) de (4-bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il]-amina.

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il)-amina **10x**. LC/MS ESI (+) *m/z* 409, 407 (patrón M+Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H).

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il]-amina. LC/MS ESI (+) *m/z* 515, 513 (patrón M+Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,18 (t, 2H).

45

Ejemplo 51

**(4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-6-(3H-imidazol-4-il)-1H-benzimidazol-5-il]-amina (10aa)**

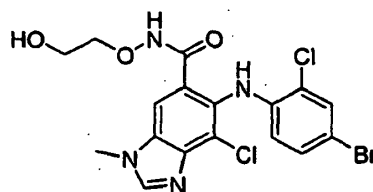
5 *Etapa A: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-[4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-benzimidazol-5-il]-amina 10bb*

El 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10z** (0,050 g, 0,107 mmoles) se suspende en EtOH (0,5 ml) en N₂ y se añade isocianuro de tosilmetilo (0,020 g, 0,105 mmoles) seguido de NaCN catalítico (~1 mg). Al cabo de 2 h, se añaden 2 ml de THF para ayudar a la solubilidad. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se añade un segundo equivalente de isocianuro de tosilmetilo (0,020 g, 0,105 mmoles). Al cabo de 8 h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se utiliza tal cual en la siguiente reacción: LC/MS ESI (+) *m/z* 671, 669 (patrón M+Br) detectado.

15 *Etapa B: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-6-(3H-imidazol-4-il)-1H-benzimidazol-5-il]-amina 10aa*

La (4-bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-[4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-benzimidazol-5-il]-amina **10bb** (0,072 g, 0,107 mmoles) se trata con 2,4 ml de una solución 2,0 M de NH₃ en MeOH en un tubo sellado a presión. La mezcla de reacción se calienta después a 90°C agitando durante 20 h y se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz de fondo redondo y se concentra a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea, dos veces, eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 10:1, seguido de trituraciones sucesivas con cloruro de metileno y después éter dietílico proporciona 3 mg (7%) del producto deseado: LC/MS ESI (+) *m/z* 408, 406 (patrón M+Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,20 (dd, 1H).

Ejemplo 52



30 **(2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (10cc)**

Etapa A: Ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico 2a

El ácido 3-cloro-2,4-difluoro-benzoico **1a** (3,00 g, 15,6 mmoles) se añade a una solución agitada de H₂SO₄ concentrado (16 mL) y ácido nítrico humeante (0,85 mL, 20,3 mmoles). Al cabo de 3 horas se forma un precipitado. La suspensión de color amarillo se vierte sobre agua helada (100 mL). La mezcla acuosa se extrae con éter dietílico (3x). Los extractos orgánicos se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar 3,50 g (95%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40 *Etapa B: Ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 3a*

Una solución de hidróxido de amonio (6,88 g, ~30% en agua, 58,9 mmoles) se añade a una solución de ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico **2a** (3,5 g, 14,7 mmoles) en agua (16 mL) a 0°C agitando. Una vez completada la adición del hidróxido de amonio la mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas la

mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción es casi cero. El sólido se recoge mediante filtración y se lava con agua y éter dietílico. Los sólidos se transfieren a un matraz de fondo redondo en forma de una solución en MeOH y EtOAc y se concentran a presión reducida para proporcionar 2,96 g de un sólido de color amarillo. El producto filtrado se reparte entre éter dietílico y agua y la capa orgánica se lava con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar 0,65 g de producto. Se recuperan un total de 3,61 g (104%) del producto deseado puro, que se hace proseguir sin purificación adicional.

Etapa C: Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 4a

A una solución agitada de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico **3a** (3,61 g, 15,4 mmoles) en THF (30 mL) y MeOH (10 mL), se le añade TMS-diazometano (9,23 mL, solución 2,0 M en hexanos, 18,5 mmoles). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra vía evaporación rotatoria con ácido acético en la trampa. El sólido oleoso recuperado se tritura con éter dietílico para proporcionar 1,51 g de un sólido de color amarillo. El producto filtrado se concentra y se tritura con éter dietílico para proporcionar 0,69 g adicionales de un sólido de color amarillo. Se recuperan un total de 2,20 g (S7%) del producto deseado puro.

Etapa D: Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 5c

El éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico **4a** (2,20 g, 8,84 mmoles) se suspende en MeOH (9,4 mL) y se añade anilina (3,22 mL, 35,4 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo agitando en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 19 horas, se completa la reacción. Se añade agua destilada (3,22 mL) a la mezcla de reacción y el reflujo continúa durante una hora. La mezcla de reacción se enfría a 0°C en un baño de hielo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se lava con agua destilada/MeOH 3:10 (65 mL en total) y después con MeOH. El sólido se disuelve con CH₂Cl₂ y se concentra a presión reducida para proporcionar 2,40 g (84%) del producto deseado puro. MS APCI (-) *m/z* 320,3 (M-1) detectado.

Etapa E: Éster metílico de ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico 6b

El éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **5c** (0,50 g, 1,55 mmoles) se disuelve en EtOH/MeOH 2:1 (15,5 mL). Se añaden NH₄Cl acuoso saturado (15 mL), polvo de Zn (1,02 g, 15,6 mmoles), y THF (10 mL). Después de agitar durante 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂/THF y agua. La capa orgánica se lava con agua (3x). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. Los sólidos se Trituran con éter para proporcionar 0,32 g (70%) del producto deseado puro.

Etapa F: Éster metílico de ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 7c

El éster metílico de ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico **6b** (0,32 g, 1,09 mmoles) y acetato de formamida (72 mg, 1,64 mmoles) en EtOH (36 mL) se calientan, agitando, a 80°C. Al cabo de 44 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x), NaHCO₃ saturado, y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para proporcionar 0,33 g (99%) del producto deseado puro en forma de un sólido. MS APCI (+) *m/z* 302,3 (M+1) detectado.

Etapa G: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8g

El éster metílico de ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **7c** (0,327 g, 1,08 mmoles) se disuelve en DMF (16 mL) y se añade NBS (0,193 g, 1,08 mmoles). Al cabo de una hora, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de NaHSO₃ acuoso saturado. La mezcla de reacción se reparte después entre EtOAc/THF y agua. La capa orgánica se lava con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con éter para proporcionar 0,225 g (54%) del producto deseado puro. MS ESI (+) *m/z* 382, 384 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa H: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10dd

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8g** (0,225 g, 0,591 mmoles) se disuelve en DMF (2 mL) y se añade NCS (79 mg, 0,591 mmoles). Una vez que la NCS está en solución se añade HCl concentrado (0,005 mL, 0,059 mmoles). Al cabo de 2 horas, se añaden bicarbonato sódico, agua y NaHSO₃ a la mezcla de reacción. Los sólidos se filtran y se lavan con agua y éter para proporcionar 0,141 g (57%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color tostado MS APCI (-) *m/z* 414, 416 (patrón M-, Br) detectado.

Etapa I: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10ee

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10dd** (0,141 g, 0,34 mmoles), carbonato de potasio (0,141 g, 1,02 mmoles), y yodometano (0,063 mL, 1,02 mmoles) se disuelven en dimetilformamida (3 mL). Al cabo de 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x), carbonato de potasio, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra hasta un aceite de color pardo. Los regioisómeros alquilados N3 y N1 se separan mediante cromatografía instantánea (EtOAc). La recuperación del regioisómero alquilado N3 es de 20,4 mg (28%). MS ESI (+) m/z 428, 430 (patrón M+, Br) detectado.

Etapa J: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10ff

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10ee** (21 mg, 0,048 mmoles) se disuelve en THF/agua 2:1 (1,2 mL) y se añade NaOH (0,190 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,190 mmoles). Después de agitar durante 4 horas la reacción se diluye con agua y se acidula a pH 2 mediante la adición de HCl 1,0 M. La mezcla se extrae después con EtOAc/THF 3:1 (3x), se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar un rendimiento cuantitativo del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. MS APCI (+) m/z 414, 416 (patrón M+, Br) detectado.

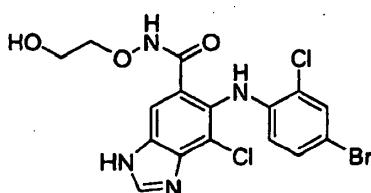
Etapa K: (2-Viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10gg

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10ff** (32 mg, 0,077 mmoles), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,010 mL, 0,092 mmoles), HOBt (13 mg, 0,093 mmoles), trietilamina (0,011 mL, 0,077 mmoles), y EDCI (19 mg, 0,10 mmoles) se disuelven en dimetilformamida (1,0 mL) y se dejan agitando en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua (3x), carbonato de potasio al 10% (2x), cloruro de amonio saturado, salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra a presión reducida para proporcionar 39 mg de sustancia pura en 85%. MS APCI (-) m/z 497, 501 (patrón M-, Br) detectado.

Etapa L: (2-Hidroxietoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10cc

Se añade ácido clorhídrico (0,78 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,78 mmoles) a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10gg** (39 mg, 0,078 mmoles) en MeOH (1 mL). Al cabo de una hora, la mezcla de reacción se neutraliza a pH 7 y se concentra a presión reducida. Los sólidos se disuelven en EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran a presión reducida. La cromatografía instantánea (20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) proporciona 9 mg (23%) de producto bruto: MS APCI (+) m/z 473, 475 (patrón M+, Br) detectado; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,57 (m, 2H).

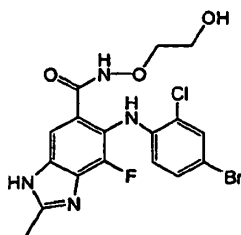
Ejemplo 53



(2-Hidroxietoxi)-amiduro de ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (10hh)

El compuesto anterior se prepara de una manera análoga al Ejemplo 52 excepto que se elimina la Etapa I. MS APCI (-) m/z 457, 461 (patrón M-, Br) detectado; RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,61 (m, 2H).

Ejemplo 54



(1-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (10ii)

5

Etapas A: Éster metílico de ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico 6c

El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a** (11,44 g, 37,48 mmoles) se suspende en etanol (400 mL) y se añaden formiato de amonio (11,80 g, 187,0 mmoles) y Pd(OH)₂/C al 20% (10,00 g, 18,79 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 95°C en N₂ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y después se filtra a través de celite, enjuagando con etanol. El producto filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar 9,63 g (93 %) del producto deseado puro en forma de un sólido púrpura/rojo. MS ESI (+) *m/z* 276 (M+1) detectado.

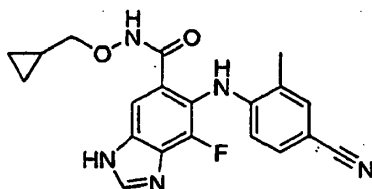
Etapas B: Éster metílico de ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 31a

El éster metílico de ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico **6c** (0,20 g, 0,73 mmoles) se suspende en etanol (3 mL) y se añade HCl acuoso 5 M (1 mL, 5,00 mmoles). La mezcla de reacción se lleva a reflujo en N₂ y después se añade 2,4-pentanodiona (0,150 mL, 1,45 mmoles). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con NaHCO₃ acuoso saturado hasta que el pH de la mezcla de reacción es pH 7 y se concentra después a presión reducida hasta sequedad. El residuo se diluye con acetato de etilo y agua, se vierte en un embudo separador y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. El residuo sólido de color rojo se tritura con éter dietílico para producir un sólido de color pardo claro y un producto filtrado de color rojo. El sólido se recoge y se lava con éter dietílico para producir 0,20 g (91 %) del producto deseado puro en forma de un sólido de color pardo claro. MS ESI (+) *m/z* 300 (M+1) detectado.

Etapas C: (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10ii

El éster metílico de ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **31a** se convierte mediante los procedimientos de bromación, cloración, hidrólisis, acoplamiento, e hidrólisis ya descritos para proporcionar el producto deseado puro en forma de un sólido de color blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 457, 459 (patrón M+, Br) detectado; RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,61 (s, 3H); RMN F¹⁹ (376 MHz; CD₃OD) -135,84 (s).

Ejemplo 55



Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11yy)

40

Etapas A: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-*o*-tolilamino-1*H*-benzimidazol-5-carboxílico **7a** (1,47 g, 4,92 mmoles) se suspende en una mezcla 1:1 de THF:MeOH (44 ml) y se enfría a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade una solución de NIS (1,66 g, 7,39 mmoles) en THF (2 ml) seguido de una solución en MeOH (2 ml) de TsOH·H₂O (1,87 g, 9,84 mmoles). Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se temple a 0°C y se añade 1 ml cloruro de metileno. Se deja que la reacción se temple lentamente a temperatura ambiente agitando a lo largo de 16 horas. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución de Na₂S₂O₄ al 10%. La mezcla de reacción se diluye después con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con MeOH para proporcionar 1,45 g (69%) del producto deseado puro: MS ESI (+) *m/z* 426 (M+1) detectado; MS ESI (-) *m/z* 424 (M-1) detectado.

Etapa B: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 10kk

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1*H*-benzimidazol-5-carboxílico **10jj** (0,200 g, 0,470 mmoles) se suspende en DMF (2 ml) en N₂ y se enfría a 0°C en un baño de hielo-agua. Se añade NaH (dispersión en aceite al 60%, 0,018 g, 0,470 mmoles). Al cabo de 10 min, la mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente y agita durante 30 min. Después de enfriar a 0°C, se añade SEMC₁ (0,087 ml, 0,494 mmoles) y la reacción se deja templando a temperatura ambiente agitando durante la noche. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de agua y salmuera. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, y se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con hexanos:acetato de etilo 1:1 proporciona 0,182 g (70%) del producto deseado en forma de una mezcla 1:1 de los isómeros N1 y N3 en forma de una espuma de color blanco.

Etapa C: Éster metílico de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 10ll

A una solución agitada de una mezcla de isómeros N1:N3 1:1 de éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico **10jj** (0,060 g, 0,108 mmoles) en 1 ml DMF a temperatura ambiente en N₂ se le añade dppf (2 mg, 0,004 mmoles) seguido de Pd₂dba₃ (2 mg, 0,002 mmoles) y Zn(CN)₂ (8 mg, 0,065 mmoles) (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 8193-8195). La mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se sofoca mediante la adición de 5 ml de una mezcla 4:1:5 de NH₄Cl sat.:NH₄OH conc.:agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (3x), salmuera, y se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con hexanos:acetato de etilo 1:1 proporciona 38 mg (77%) del producto deseado en forma de una mezcla 1:1 de los isómeros N1 y N3: APCI MS (+) *m/z* 455 (M+1) detectado.

Etapa D: Ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 10mm

Una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de éster metílico de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico **10ll** (31 mg, 0,068 mmoles) se hidroliza con hidróxido de sodio acuoso como se ha descrito previamente para proporcionar 26 mg (87%) del producto deseado.

Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 11zz

Una mezcla 1:1 de los isómeros N1:N3 del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico **10mm** (26 mg, 0,059 mmoles) se acopla a EDCI e hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina como se ha descrito previamente para proporcionar 28 mg (93%) del producto deseado: APCI MS (+) *m/z* 510 (M+1) detectado.

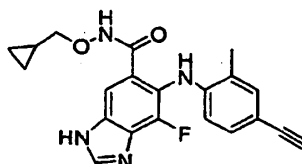
*Etapa F: 6 Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido (4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico 11yy*

A una suspensión de una mezcla 1:1 mixture de los isómeros N1:N3 del ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico **11zz** (28 mg, 0,055 mmoles) en 0,5 ml EtOH se le añaden 0,5 ml de HCl al 10%. La mezcla de reacción se calienta a 50°C agitando durante la noche (Whitten et al., JOC **1986**, 51, 1891-1894). Se añaden 0,5 ml adicionales de HCl al 10% y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza a pH ~8 con 1,5 ml de NaOH 1N. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, se seca (MgSO₄) y se

concentra a presión reducida para proporcionar 14 mg (60%) de producto puro en 90% en forma de una mezcla de rotámeros: MS APCI (+) m/z 380 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 378 (M-1) detectado; RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,41 (s ancho, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,72 (d, 0,5 H), 3,65 (d, 1,5 H), 2,41 (s, 3H), 0,98 (1H, m), 0,58 (d, 1,5 H), 0,40 (d, 0,5 H), 0,25 (d, 1,5 H), 0,19 (d, 0,5 H).

5

Ejemplo 56



Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11aaa

10

Etapa A. Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11bbb

El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11ccc** (0,025 g, 0,052 mmoles) se disuelve en acetonitrilo/trietilamina 1:1 (0,50 mL). Se añaden consecutivamente etinil-trimetilsilano (0,013 mL, 0,092 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,004 g, 0,006 mmoles), y CuI (0,002 g, 0,011 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 1 hora en N₂. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para producir 0,020 g (87%) del producto deseado.

20

Etapa B: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-Etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11aaa

El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-timetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11bbb** (0,020 g, 0,044 mmoles) se disuelve en tetrahidrofurano (0,50 mL) y la solución se enfría a 0°C. Se añade TBAF (50 μ L, 0,050 mmoles, solución de reacción 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente y se añade TBAF adicional (25 μ L, 0,025 mmoles, solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 2 horas en N₂. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se le añaden unas pocas gotas de H₂O y después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para producir 0,011 g (65%) del producto deseado puro. MS APCI (-) m/z 377 (M-1) detectado; RMN H^1 (400 MHz, CDCl₃) δ 10,56 (s ancho, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (ancho, 1H), 3,70 (s ancho, 2H), 2,96 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto seleccionado entre (2-hidroxietoxi)amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre melanoma, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, leucemia mieloide aguda, neoplasias del sistema nervioso central, cáncer de células escamosas, cáncer de células de la vejiga, cáncer de células de la cabeza, cáncer de células del cuello, cáncer de células renales, cáncer de células de riñón, cáncer de células de próstata, cáncer de células esofágicas, cáncer de células testiculares, o cáncer del intestino delgado en un mamífero.
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (2-hidroxietoxi)amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico.
- 20 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho cáncer se selecciona entre melanoma, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, leucemia mieloide aguda y neoplasias del sistema nervioso central.
- 25 5. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho cáncer es melanoma.
- 30 6. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho cáncer es cáncer de ovario.
- 35 7. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho cáncer es cáncer colorrectal.
- 40 8. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón.
- 45 9. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho cáncer es cáncer de leucemia mieloide aguda.
- 50 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-10, en donde dicha composición se formula para la administración oral.
11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha composición se formula en forma de un comprimido o cápsula.
12. La composición farmacéutica o compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1-11, en donde se administran a dicho mamífero al día de 0,001 a 100 mg de dicho compuesto por kg de peso corporal de dicho mamífero en forma de una sola dosis o dosis divididas.
13. La composición farmacéutica o compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde se administran a dicho mamífero al día de 1 a 35 mg de dicho compuesto por kg de peso corporal de dicho mamífero en forma de una sola dosis o dosis divididas.